

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年5月22日 (22.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/042204 A1(51) 国際特許分類: C07D 401/06, 401/14, 405/14, A61K
31/4709, 31/4725, 31/496, 31/5377, 31/541, 31/551, A61P
3/10, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10800

(22) 国際出願日: 2002年10月17日 (17.10.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-322897
2001年10月19日 (19.10.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修
町四丁目1番1号 Osaka (JP).

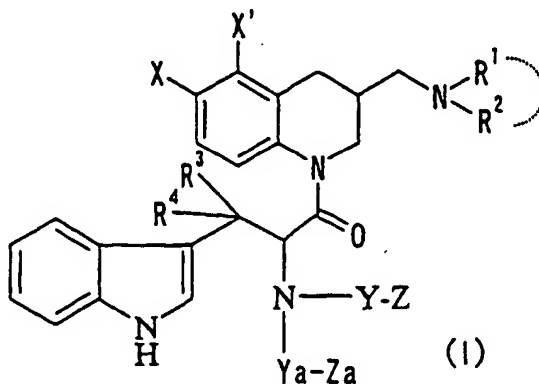
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 阿部 秀範
(ABE, Hidenori) [JP/JP]; 〒563-0029 大阪府 池田市
五月丘5丁目1番3号 Osaka (JP). 河西 静夫 (KA-
SAI, Shizuo) [JP/JP]; 〒565-0862 大阪府 吹田市 津雲台5丁目18番地D-76-307 Osaka (JP). 竹河
志郎 (TAKEKAWA, Shiro) [JP/JP]; 〒662-0976 兵庫県
西宮市 宮西町12番8-508号 Hyogo (JP). 渡部
正敏 (WATANABE, Masanori) [JP/JP]; 〒565-0862 大
阪府 吹田市 津雲台5丁目18番地D-73-301
Osaka (JP).(74) 代理人: 高橋 秀一, 外 (TAKAHASHI, Shuichi et al.);
〒532-0024 大阪府 大阪市淀川区 十三本町2丁目
17番85号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Os-
aka (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: AMINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: アミン誘導体

(57) Abstract: A compound represented by the formula (I) (wherein X and X' are the same or different and each represents hydrogen, etc.; R¹ and R² are the same or different and each represents hydrogen, etc.; R³ represents an optionally substituted hydrocarbon group, etc.; R⁴ represents hydrogen, etc.; Y and Ya are the same or different and each represents a bond or a spacer having a C₁₋₈ main chain; and Z and Za are the same or different and each represents hydrogen, etc.), a salt of the compound, or a prodrug of either. They have inhibitory activity against somatostatin receptor binding and are effective in the prevention of and treatments for, e.g., diseases in which somatostatin participates.

[続葉有]

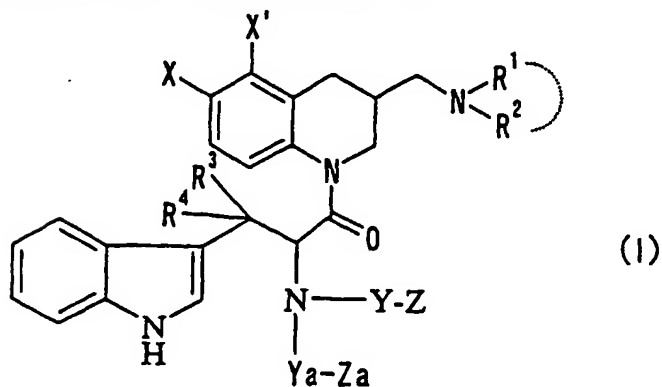


添付公開書類:
— 国際調査報告書

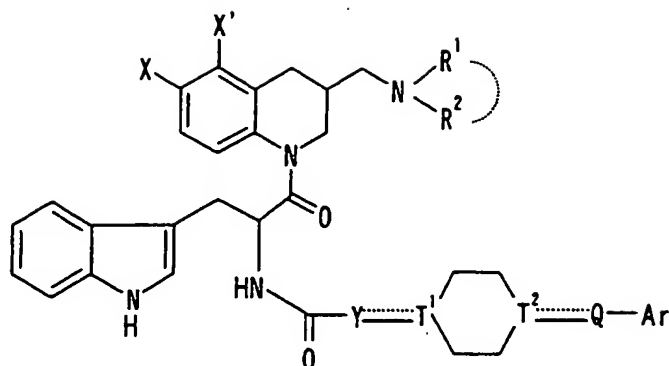
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

ソマトスタチン受容体結合阻害作用を有し、ソマトスタチンに關与する疾患等の予防・治療に有効な、式



〔式中、XおよびX'は、同一または異なって、水素原子等を；R¹およびR²は、同一または異なって、水素原子等を；R³は、置換基を有していてもよい炭化水素基等を；R⁴は、水素原子等を；YおよびYaは、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし8のスペーサーを；ZおよびZaは、同一または異なって、水素原子等を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを提供する。



〔式中、XおよびX'は同一または異なって水素原子、フッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを、XおよびX'の少なくとも一方はフッ素原子、塩素原子または置換基を有していてもよいアミノを示し；

- 5 R¹およびR²は水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルを示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し；

YおよびQは同一または異なって結合手または主鎖の原子数1ないし6のスペーサーを示し；

- 10 ・・・は単結合または二重結合を示し；

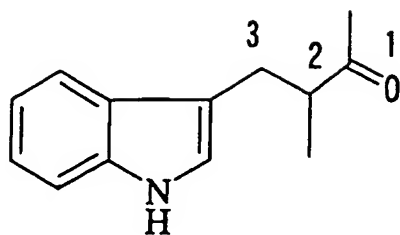
T¹およびT²は、それぞれ隣接する・・・が単結合であるとき、同一または異なって、C(R⁹) (R⁹は水素原子、ヒドロキシまたはC₁₋₆アルキルを示す) またはNを、隣接する・・・が二重結合であるとき、Cを示し；

- Arは置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよいC₃₋₉シクロアルキル基、置換基を有していてもよい3ないし9員飽和複素環基、水素原子またはハロゲン原子を示す。〕で表される化合物またはその塩(WO 01/25228)。
- 15

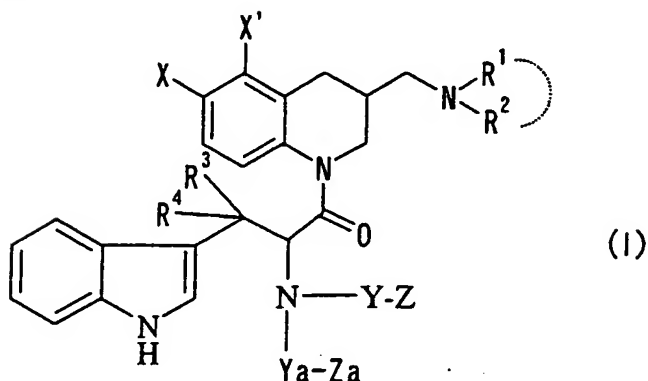
発明の開示

- 20 優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用等を有し、かつ経口吸収性、体内動態等において、医薬品としての優れた性質を有する化合物の開発が切望されている。

本発明者らは、ソマトスタチン受容体結合阻害作用を有する化合物につき、種々検討した結果、基：



の3位に特定の置換基、 R^3 、 R^4 が置換していることに構造上の特徴を有する、式



- 5 〔式中、XおよびX'は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアミノを示し；
 R^1 および R^2 は、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルを示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し；
- 10 R^3 は、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；
 R^4 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；
 R^3 と R^4 とは隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環を形成してもよく；
- 15 YおよびYaは、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし8のスペーサーを示し；
 ZおよびZaは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩〔以下、化合物(I)と略記することもある〕を初めて合成し、この化合物(I)
- 20

が予想外にも優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用を有し、毒性が低い等医薬品としての性質も優れ、医薬として十分満足できるものであることを初めて見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

5 すなわち、本発明は、

- 1) 化合物 (I) またはそのプロドラッグ；
- 2) Xがハロゲン原子であり、X' が水素原子である化合物 (I) ；
- 3) R¹およびR²が同一または異なってC₁₋₆アルキルである化合物 (I) ；
- 4) R³がC₁₋₆アルキルである化合物 (I) ；
- 10 5) R⁴が水素原子である化合物 (I) ；
- 6) YおよびY^aで示される主鎖の原子数1ないし8のスペーサーが、-O-、-S-、-CO-、-SO-、-SO₂-、-NR⁵- (R⁵は水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル) および置換基
- 15 を有していてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基から選ばれる1ないし5個からなる2価基である化合物 (I) ；
- 7) Yが-CO-である化合物 (I) ；
- 8) Yが-CH₂-である化合物 (I) ；
- 9) Zが置換基を有していてもよい環状基である化合物 (I) ；
- 20 10) 置換基を有していてもよい環状基が、オキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-スルホニル、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい複素環カルボニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基、および置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシから選

ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい 4 ないし 10 員の単環式非芳香族複素環基である前記 9) 記載の化合物；

11) Y a が結合手であり、Z a が水素原子である化合物 (I) ；

12) N-[(1R, 2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド、

10 N-[(1R, 2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド、

(-)-N-[1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド、

15 N-[(1R, 2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド、

4-ベンゾイル-N-[(1R, 2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボキサミド、またはそれらの塩である化合物

20 (I) ；

13) 化合物 (I) またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物；

14) ソマトスタチン受容体結合阻害剤である前記 13) 記載の組成物；

15) ソマトスタチンサブタイプ 2 受容体結合阻害剤である前記 14) 記載の組成物；

25 16) ソマトスタチン受容体作動薬である前記 13) 記載の組成物；

17) ソマトスタチンサブタイプ 2 受容体作動薬である前記 16) 記載の組成物；

18) 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬である前記 13) 記載の組成物；

19) ソマトスタチン受容体結合阻害剤を製造するための化合物 (I) またはそのプロドラッグの使用；

- 20) 哺乳動物に化合物 (I) またはそのプロドラッグの有効量を投与すること
を特徴とする、該哺乳動物におけるソマトスタチン受容体結合阻害方法；
21) 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬を製造するための化合物 (I)
またはそのプロドラッグの使用；
- 5 22) 哺乳動物に化合物 (I) またはそのプロドラッグの有効量を投与すること
を特徴とする、該哺乳動物における糖尿病または糖尿病合併症の予防または
治療方法；などに関する。

一般式 (I) 中、X および X' は同一または異なって水素原子、ハロゲン
10 原子または置換基を有していてもよいアミノを示す。

ここで、「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが
挙げられる。なかでも、フッ素、塩素が好ましく、とりわけ塩素が好ましい。

「置換基を有していてもよいアミノ」における「置換基」としては、ハロ
ゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ホルミル、ハロゲン化されていても
15 よい C₁₋₆ アルキル-カルボニル、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル、ハロゲン
化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニルなどが挙げられる。

「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル」としては、例えば、1 ない
し 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、
ヨウ素など) を有していてもよい C₁₋₆ アルキル (例、メチル、エチル、プロピ
20 ル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペン
チル、ヘキシルなど) が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、
ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブ
ロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、
3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオ
25 ロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチ
ル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリ
フルオロヘキシルなどが挙げられる。

「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル」としては、例
えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、

塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル(例、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、
5 ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

「C₁₋₆アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、ジ
10 フルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなどが挙げられる。

一般式(I)中、XおよびX'は、好ましくは、同一または異なって、水素原子またはハロゲン原子である。さらに、Xがハロゲン原子であり、X'が水素原子であることが好ましく、とりわけ、Xが塩素原子であり、X'が水素原子であることが好ましい。
20

一般式(I)中、R¹およびR²で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」における「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。なかでもメチル、エチル、プロピルなどが好ましく、とりわけメチルが好ましい。
25

該「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₃

- アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい芳香族基、置換基を有していてもよい5ないし10員の非芳香族複素環基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロ

プロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

- 5 前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。
- 10

- 前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが挙げられる。
- 15
- 20

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」、「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、Xで示される「置換基を有していてもよいアミノ」における「置換基」としてそれぞれ例示したものが挙げられる。

- 25 前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトア

ミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「芳香族基」としては、例えば、単環式芳香族基、縮合芳香族基、環集合芳香族基などが挙げられる。

- 5 該単環式芳香族基としては、例えばフェニル、5 または 6 員芳香族複素環基が挙げられる。

「5 または 6 員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個（好ましくは 1 ないし 3 個）含む 5 または 6 員芳香族複素環基などが挙げられる。

- 10 具体的には、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、フラザニル、テトラゾリルなどが挙げられる。

- 15 「単環式芳香族基」は、好ましくはフェニル；2-または 3-チエニル；2-または 3-フリル；2-,3-または 4-ピリジル；2-,4-または 5-チアゾリル；2-,4-または 5-オキサゾリル；3-または 4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-,4-または 5-ピリミジニル；1-,2-または 3-ピロリル；1-,2-または 4-イミダゾリル；3-または 4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イル；1,2,4-オキサジアゾール-3-イルなどである。
- 20

「縮合芳香族基」としては、例えば縮合多環式芳香族炭化水素基、縮合多環式芳香族複素環基などが挙げられる。

- 25 該「縮合多環式芳香族炭化水素基」としては、例えば、炭素数 9 ないし 14 の縮合多環式(2 または 3 環式)芳香族炭化水素基(例、ナフチル、インデニル、フルオレニル、アントラセニルなど)などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 9 ないし 14 員（好ましくは 9 または 10 員）の縮合多環式(好ましくは 2 ないし

4環式、さらに好ましくは2または3環式)芳香族複素環基などが挙げられる。

該「縮合多環式芳香族複素環基」としては、例えばベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ナフト[2,3-b]チエニル、イソキノリニル、キノリニル、インドリル、キノキサリニル、フェナントリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、アクリジニル、フェナジニル、フタルイミドなどが挙げられる。

「縮合芳香族基」は、好ましくは1-ナフチル;2-ナフチル;2-,3-,4-,5-または8-キノリル;1-,3-,4-,5-,6-,7-または8-イソキノリル;1-,2-,3-,4-,5-,6-または7-インドリル;1-,2-,4-または5-イソインドリル;1-,5-または6-フタラジニル;2-,3-または5-キノキサリニル;2-,3-,4-,5-または6-ベンゾチエニル;2-,3-,4-,5-または6-ベンゾフラニル;2-,4-,5-または6-ベンゾチアゾリル;1-,2-,4-,5-または6-ベンズイミダゾリルなどである。

「環集合芳香族基」は、2個以上(好ましくは2または3個)の芳香環が単結合で直結していて、環を直結している結合の数が環系の数より1個少ない芳香環集合体から任意の水素原子1個を除いた基を意味する。

該芳香環集合体としては、例えば、炭素数6ないし14の単環式または縮合多環式芳香族炭化水素(例、ベンゼン環、ナフタレン環など)および5ないし10員(好ましくは5または6員)芳香族複素環から選ばれる2または3個(好ましくは2個)で形成される芳香環集合体などが挙げられる。

芳香環集合体の好ましい例としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ピリジン、ピリミジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾフランから選ばれる2または3個の芳香環からなる芳香環集合体が挙げられる。

「環集合芳香族基」の具体例としては、2-, 3-または4-ビフェニル; 3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 4-フェニルチアゾール-2-イル; 4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル; 4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル; 5-フェニル-イソチアゾール-4-イル; 5-フェニルオキサゾール-2-イル; 4-(2-チエニル)フェニル; 4-(3-チエニル)フェニル; 3-(3-ピリジル)フェニル; 4-(3-ピリジル)フェニル; 6-フェニル-3-ピリジル; 5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル; 4-(2-ナフチル)フェニル; 4-(2-ベンゾフラニル)フェニル; 4, 4'-テルフェニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし10員の非芳香族複素環基」における「5ないし10員の非芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の非芳香族複素環基などが挙げられる。該非芳香族複素環基の好適な例としては、1-, 2-または3-ピロリジニル; 1-, 2-4-または5-イミダゾリジニル; 2-または4-イミダゾリニル; 2-, 3-または4-ピラゾリジニル; ピペリジニル; 2-, 3-または4-ピペリジニル; 1-または2-ピペラジニル; モルホリノ; チオモルホリノなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい芳香族基」および「置換基を有していてもよい5ないし10員の非芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えばオキソ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{6-14} アリールオキシ- C_{1-6} アルキル(例、フェノキシメチルなど)、 C_{1-6} アルキル- C_{6-14} アリール- C_{2-6} アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていても

よい C_{3-6} シクロアルキル、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ (例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員の非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。

5 「芳香族基」および「5 ないし 10 員の非芳香族複素環基」は、上記置換基を、置換可能な位置に 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個有していてもよい。また、置換基数が 2 個以上である場合、各置換基は同一であっても異なっているとしてもよい。

15 ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、Xで示される「置換基を有していてもよいアミノ」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」としては、R'で示される「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」
20 における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「 C_{7-19} アラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど
25 が挙げられる。なかでもベンジルなどが好ましい。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」における「 C_{6-14} アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」における「 C_{7-19}

アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基」における「5ないし7員の非芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし7員の非芳香族複素環などが挙げられる。該非芳香族複素環の好適な例としては、1-,2-または3-ピロリジニル;1-,2-4-または5-イミダゾリジニル;2-または4-イミダゾリニル;2-,3-または4-ピラゾリジニル;ピペリジニル;2-,3-または4-ピペリジニル;1-または2-ピペラジニル;モルホリノ;チオモルホリノなどが挙げられる。

これら「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカル

- バモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、スルファモイル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド、 $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}_{1-6}$ アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、C₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、5 または 6 員芳香族複素環基(例、テトラゾリル)などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

- ここで、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」、「C₁₋₆アルコキシ-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、Xで示される「置換基を有していてもよいアミノ」における「置換基」としてそれぞれ例示したものが挙げられる。

- 「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボキサミド」としては、R'で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記「アシル」としては、例えば、式： $-\text{CO}-\text{R}^6$ 、 $-\text{CO}-\text{OR}^6$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CS}-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}^6\text{R}^7$ [式中、R⁶は(i)水素原子、(ii)置換基を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複素環基；R^{6a}は(i)置換基を有していてもよい炭化水素基、ま

たは(ii) 置換基を有していてもよい複素環基； R^7 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示し； R^6 と R^7 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表されるアシルなどが挙げられる。

R^6 または R^{6a} で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における

5 「炭化水素基」としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなどが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の炭化水素基などが好ましい。

a) C_{1-6} アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；

10 b) C_{2-6} アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど)；

c) C_{2-6} アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)；

d) ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ジヒドロインデニルなど)；

15 e) C_{6-14} アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど)、好ましくはフェニル；

f) C_{7-19} アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)、好ましくはベンジル。

「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルア

- ミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、 C_{6-14} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、置換基を有していてもよい複素環カルボニル、 C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル (例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)、 C_{1-19} アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニルエチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、 C_{6-14} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{6-14} アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなど)、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{6-14} アリール-カルボキサミド (例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド (例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ (例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ (例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ (例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロ

ポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、 C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、5 5 ないし 6 員複素環カルボニルオキシ(例、ニコチノイルオキシなど)、 C_{6-14} アリールオキシ(例、フェノキシ、ナフトキシなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、 R' で示される「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における「置換基」としてそれぞれ例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、 X で示される「置換基を有していてもよいアミノ」における「置換基」としてそれぞれ例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員の非芳香族複素環基」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい複素環カルボニル」における「複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニル、インドリルカルボニルなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよい複素環カルバモイル」における「複素環カルバモイル」としては、例えば、モルホリノカルバモニル、ピペリジノカルバ

モイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル、インドリルカルバモイルなどが挙げられる。

「置換基を有していてもよい複素環カルボニル」および「置換基を有していてもよい複素環カルバモイル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

R⁶またはR^{6a}で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む4ないし14員の単環、2環または3環式複素環基、好ましくは(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基または(iii)7ないし10員複素架橋環基などが挙げられる。

ここで、「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む4ないし14員(好ましくは4ないし10員)の芳香族複素環基などが挙げられる。該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾール、ナフト[2,3-b]チオフェニル、フェノキサチイニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリニル、キノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、β-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジンフェノチアジニル、フェノキサジニル、フタルイミドなどが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄

原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 4 ないし 14 員（好ましくは 4 ないし 10 員）の非芳香族複素環基などが挙げられる。該

「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アゼチジニル、テトラヒドロチ
オフェニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾ
5 リニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリ
ニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチア
ゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラ
ヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリ
ジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピ
10 リダジニル、ヘキサメチレンイミニル、モルホリニル、チオモルホリニル、
ジアゼパニルなどの単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンズオ
キサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソチアゾリル、
ジヒドロナフト[2,3-b]チオフェニル、テトラヒドロイソキノリニル、テト
15 ラヒドロキノリニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロキノ
キサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジ
ニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラ
ヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリ
ニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ-β-カルボリニル、テト
20 ラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサ
ンテニル、オクタヒドロイソキノリニルなどの縮合多環式（好ましくは 2 また
は 3 環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

「7 ないし 10 員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7
-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。

25 「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および
酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 4 ないし 10 員の単環
式または 2 環式複素環基である。

該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、
前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」とし

て例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

R⁶で示される「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

R⁶とR⁷とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子をさらに含んでもよい3ないし8員含窒素複素環が挙げられる。具体例としては、アジリジン、アゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、1,4-ジアゼパン、およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジンなど)などが挙げられる。なかでもモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンなどが好ましい。

「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、例えば、オキソ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、Xで示される「置換基を有していてもよいアミノ」における「置換基」としてそれぞれ例示したものが挙げられる。

「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール」における「C₆₋₁₄アリール」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、

2-アンスリルなどが挙げられる。なかでも、フェニルなどが好ましい。

「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉ アラルキル」としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。

- 5 「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリール-カルボニル」における「C₆₋₁₄ アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

- 「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1または2種、好ましくは、1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の単環式または2環式芳香族複素環基が挙げられる。具体例としては、2-または3-チエニル；2-, 3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-, 4-または5-チアゾリル；2-, 4-または5-オキサゾリル；1-, 3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-, 4-または5-ピリミジニル；1-, 2-または3-ピロリル；1-, 2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル；2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル；1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-イソキノリル；1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-インドリル；1-, 2-, 4-または5-イソインドリル；1-, 5-または6-フタラジニル；2-, 3-または5-キノキサリニル；2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾフラニル；2-, 4-, 5-または6-ベンゾチアゾリル；1-, 2-, 4-, 5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。
- 10
15
20

- 前記「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリール」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄ アリール-カルボニル」および「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。
- 25

- 該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル (例、フェノキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル (例、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジン-1-イルカルボニルなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル (例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルバモイル (例、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル、スルファモイルなどである。なかでも、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル (例、ベンゼンスルホニル、1-ナフタレンスルホニル、2-ナフタレンスルホニルなど) などが好ましい。

なお、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有して

もよい 5 ないし 6 員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」、「置換基を有していてもよい 5 ないし 6 員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、
 5 例えば 1 ないし 3 個である。また、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で 1 ないし 2 個置換されたアミノが挙げられる。該「アシルアミノ」は、好ましくは、式：
 10 $-NR^8-COR^9$ 、 $-NR^8-COOR^{9a}$ 、 $-NR^8-SO_2R^{9a}$ 、 $-NR^8-CONR^9R^{9b}$ [式中、 R^8 は水素原子または C_{1-6} アルキル； R^9 は前記 R^6 と同意義； R^{9a} は前記 R^6 と同意義； R^{9b} は R^7 と同意義を示す] で表されるアシルアミノなどである。

R^8 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^7 で示される「 C_{1-6} アルキル」と同様のものが挙げられる。

15 該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（例、アセチルアミノ）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、ナフチルカルボキサミドなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、ハロ
 20 ゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）などである。

ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、
 25 例えば 1 ないし 3 個である。また、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1 個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式： $-O-COR^{10}$ 、 $-O-COOR^{10}$ 、 $-O-CONHR^{10}$

〔式中、 R^{10} は前記 R^6 と同意義を示す〕で表されるアシルオキシなどが挙げられる。

該「アシルオキシ」は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、ピバロイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシなど)、ジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。

ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。また、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば前記 R^6 と R^7 とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」が挙げられる。

R^1 および R^2 は、同一または異なって、好ましくは C_{1-6} アルキル、さらに好ましくはメチルである。

一般式(I)中、 R^3 および R^4 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」および「置換基を有していてもよい複素環基」としては、前記 R^6 と

してそれぞれ例示したものが挙げられる。

R^3 と R^4 とが隣接する炭素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい環」における「環」としては、例えば C_{3-6} シクロアルカン、5 ないし 10 員の非芳香族複素環などが挙げられる。

- 5 ここで、 C_{3-6} シクロアルカンとしては、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンなどが挙げられる。

- 5 ないし 10 員の非芳香族複素環としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる 1 ないし 4 個のヘテロ原子を含む 5 ないし 10 員の非芳香族複素環などが挙げられる。該非芳香族複素環の好適な例
10 としては、ピロリジン；イミダゾリジン；イミダゾリン；ピラゾリジン；ピペリジン；ピペラジン；モルホリン；チオモルホリンなどが挙げられる。

- 「置換基を有していてもよい環」における「置換基」としては、 R^6 と R^7 とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、
15 例えば 1 ないし 3 個である。また、置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

R^3 は、好ましくは C_{1-6} アルキル、さらに好ましくはメチルである。

R^4 は、好ましくは水素原子である。

- 一般式 (I) 中、Y および Y a で示される「主鎖の原子数 1 ないし 8 のス
20 ペーサー」とは、主鎖の原子が 1 ないし 8 個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。

- 「主鎖の原子数 1 ないし 8 のスペーサー」としては、例えば $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^5-$ (R^5 は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル) および置換基を有していてもよい 2 価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる 1 ないし 5 個からなる 2 価基などが挙げられる。
25

ここで、「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」としては、 R^1 として

例示したものが挙げられる。該「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」は、好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキルである。

5 「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」における「C₁₋₆アルキル-カルボニル」としては、例えばアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

10 「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」における「C₁₋₆アルキルスルホニル」としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルなどが挙げられる。

R⁵は好ましくは水素原子；またはハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよいC₁₋₆アルキルである。

15 「置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基」における「2価のC₁₋₆非環式炭化水素基」としては、例えば、

(1) C₁₋₆アルキレン(例えば、-CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -C(CH₃)₂CH₂-, -CH(CH₂CH₃)CH₂-, -(CH(CH₃))₂-, -(CH₂)₂C(CH₃)₂-, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-, -CH(CH₂CH₃)(CH₂)₂-, -(CH₂)₃C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃CH(CH₃)CH₂-など)；

20 (2) C₂₋₆アルケニレン(例えば、-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -C(CH₃)₂-CH=CH-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-など)；

(3) C₂₋₆アルキニレン、(例えば、-C≡C-, -CH₂-C≡C-, -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-など)などが挙げられる。

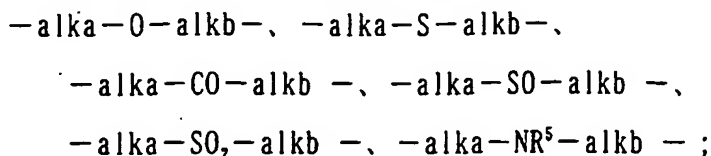
25 「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」、「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」および「置換基を有していてもよい2価のC₁₋₆非環式炭化水素基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、C₁₋₃アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、

- ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノ
 $-C_{1-6}$ アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ホルミル、カルボキシ、
 カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキ
 ルーカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、モノ- C_{1-6} アルキルーカ
 5 ルバモイル、ジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル、ハロゲン化されていてもよ
 い C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい
 C_{1-6} アルキルーカルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシカルボキサミド、 C_{1-6}
 アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルーカルボニルオキシ、 C_{1-6} アル
 コキシカルボニルオキシ、モノ- C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシ、ジ
 10 - C_{1-6} アルキルーカルバモイルオキシなどが挙げられる。これらの置換基と
 しては、 R' で示される「置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル」における
 「置換基」として例示したものが挙げられる。なかでも、ハロゲン原子、ヒ
 ドロキシ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシなどが好ま
 しい。置換基の数は、例えば 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場
 15 合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

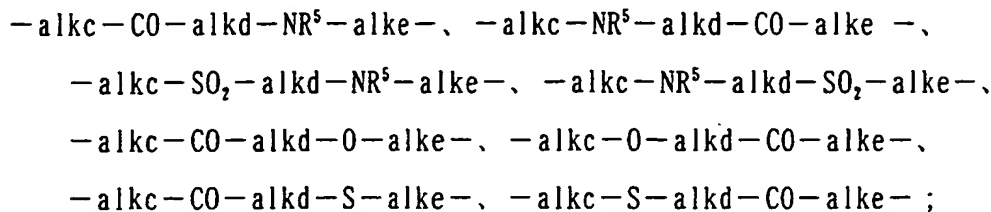
「主鎖の原子数 1 ないし 8 のスペーサー」の好適な例としては、

- (1) ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有
 していてもよい C_{1-6} アルキレン (例えば、 $-CH_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CCl_2-$ 、 $-(CH_2)_2$
 $-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CN)-$ 、 $-C(CH_3)_2$
 20 $-$ 、 $-CH(CF_3)-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-$
 $CH(CH_2CH_3)CH_2-$ 、 $-(CF_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-$
 $CH(CH_2CH_3)(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3CH(CH_3)CH_2-$ など) ;
 (2) ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個
 有していてもよい C_{2-6} アルケニレン (例えば、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、
 25 $-CH_2-CF=CH-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2$
 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ など) ;
 (3) ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個
 有していてもよい C_{2-6} アルキニレン、(例えば、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、
 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ など) ;

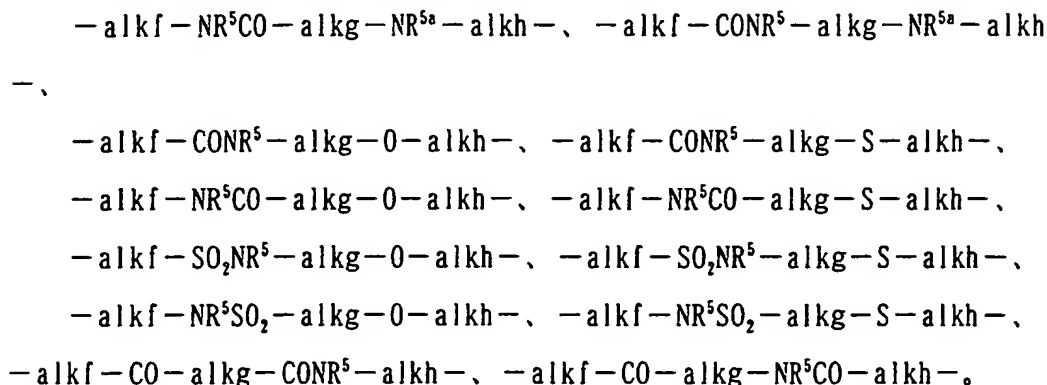
(4) 次式で示される主鎖の原子数 1 ないし 8 のスペーサー：



5 (5) 次式で示される主鎖の原子数 2 ないし 8 のスペーサー：



10 (6) 次式で示される主鎖の原子数 3 ないし 8 のスペーサー：



(R⁵ は前記と同意義を；R^{5a} は前記 R⁵ と同意義を；alka、alkb、alkc、alkd、
 alke、alkf、alkg および alkh は、同一または異なって、ハロゲン原子、ヒド
 20 ロキシ、シアノから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C₁₋₆ アル
 キレンまたは結合手を示す) などが挙げられる。

Y は、好ましくは結合手；ハロゲン原子、ヒドロキシ、シアノから選ばれ
 る置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C₁₋₆ アルキレン； $-alka-O-alkb-$
 $-alka-S-alkb-$ 、 $-alka-CO-alkb-$ 、 $-alka-NR^5-alkb-$ 、 $-alkc-$
 25 $-CO-alkd-NR^5-alke-$ 、 $-alkc-NR^5-alkd-CO-alke-$ 、 $-alkc-CO-$
 $-alkd-O-alke-$ 、 $-alkc-CO-alkd-S-alke-$ 、 $-alkf-CONR^5-alkg-NR^{5a}$
 $-alkh-$ 、 $-alkf-CONR^5-alkg-O-alkh-$ 、 $-alkf-CO-alkg-NR^5CO-alkh-$
 (記号は前記と同意義)；などである。Y は、さらに好ましくは C₁₋₆ アル
 キレン、 $-alka-CO-alkb-$ などであり、なかでも $-CH_2-$ 、 $-CO-$ などが好

ましい。

Y aは、好ましくは結合手、C₁₋₆アルキレンなどである。なかでも、結合手などが好ましい。

一般式(I)中、ZおよびZ aは、同一または異なって、水素原子、ハロ
5 ゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を示す。

ここで、「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば芳香族基、非芳香族環状炭化水素基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

10 ここで、「芳香族基」としては、例えばR'で示される「置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル」における「置換基」として例示した「置換基を有していてもよい芳香族基」における「芳香族基」が挙げられる。

該「芳香族基」は、好ましくはフェニル、5または6員芳香族複素環基（好ましくは、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジルなど）などである。

15 「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えばベンゼン環とそれぞれ縮合していてもよいC₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₈シクロアルケニルなどが挙げられる。

ここで、C₃₋₈シクロアルキルとしては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル
20 などが挙げられる。

C₃₋₈シクロアルケニルとしては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。

「非芳香族環状炭化水素基」は、好ましくはベンゼン環と縮合していても
25 よいC₃₋₈シクロアルキル（好ましくはシクロプロピル、シクロヘキシル、ジヒドロインデニル）などである。

「非芳香族複素環基」としては、R⁶で示される「複素環基」として例示した「非芳香族複素環基」が挙げられる。

「非芳香族複素環基」は、好ましくはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペ

リジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニルなどの4ないし10員の単環式非芳香族複素環基；テトラヒドロイソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニルなどの4ないし10員の2環式非芳香族複素環基などである。

- 5 「環状基」は、好ましくは非芳香族複素環基であり、さらに好ましくは4ないし10員の単環式非芳香族複素環基である。なかでも、ピペリジニル（好ましくは1-ピペリジニル）、ピペラジニル（好ましくは1-ピペラジニル）などが好ましい。

- 「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えばオキシ、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニトロ、シアノ、置換基を有していてもよい炭化水素基（ただし、「環状基」が芳香族基である場合、 C_{6-14} アリールでない）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基、アシル、アシルアミノ、アシルオキシなどが挙げられる。
- 10
15

- ここで、「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、 R^6 として例示したものが挙げられる。その他の置換基としては、前記「置換基を有していてもよい芳香族基」における「置換基」として例示したものが用いられる。
- 20

- なお、「環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合、その置換基としては、「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」なども挙げられる。該「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」としては、 R^6 として例示した「置換基を有していてもよい複素環基」のうち、複素環基が芳香族複素環基であるものが挙げられる。また、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール」としては、 R^6 と R^7 とが形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」として例示したものが挙げられる。
- 25

「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」の数は、例えば1

ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なっているもよい。

また、「環状基」が1-ピペリジニルまたは1-ピペラジニルである場合、これらは4位に「置換基」を有していることが好ましい。

- 5 「置換基を有しているもよい環状基」における「置換基」は、好ましくはオキソ、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、置換基を有しているもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有しているもよい C_{7-19} アラ
- 10 ルキル、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノなど)、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ(例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、アシル、アシルアミノ、5ないし7員の非芳香族複素環- C_{1-6} アルキル、置換基を有しているもよい C_{7-19} アラ
- 15 ルキルオキシなどである。

また、「環状基」が非芳香族環状炭化水素基または非芳香族複素環基である場合、その置換基としては、置換基を有しているもよい C_{6-14} アリール、置換基を有しているもよい芳香族複素環基、置換基を有しているもよい5ないし7員の非芳香族複素環基なども好ましい。

- 20 Zは、好ましくは置換基を有しているもよい環状基であり、その具体例としては、以下の基が挙げられる。

- 1) ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、アミノ、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} アルキルア
- 25 ミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スルホニルなどから選ばれる1ないし3個の置換基を有しているもよいフェニル；
- 2) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルで1ないし3個置換されていてもよい5または6員芳香族複素環基(好ましくは、フリル、ピロリル、イ

ミダゾリル、ピリジルなど) ;

3) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルで1ないし3個置換されていてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-8} シクロアルキル (好ましくはシクロプロピル、シクロヘキシル、ジヒドロインデニルなど) ;

- 5 4) オキソ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換基 [好ましくはヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、スルファモイル、5 または 6 員芳香族複素環基 (好ましくはテトラゾ
- 10 リルなど) など] を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、ガルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スルホニル、置換基 (好ましくはハロゲン原子など) を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基 (好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6}
- 15 アルキルなど) を有していてもよい C_{6-14} アリール-スルホニル、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル、置換基 (好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなど) を有していてもよい複素環カルボニル (好ましくは、インドリルカルボニルなど)、5 ないし 7 員の非芳香族複素環- C_{1-6} アルキル (好ましくはピロリジニルメチルなど)、置換基 (好
- 20 ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルなど) を有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基 (好ましくはピリジル、ピリミジニルなど)、置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員の非芳香族複素環基 (好
- 25 ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなど)、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシなどから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、4 ないし 10 員の単環式非芳香族複素環基 (好ましくはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニルなど)

または4ないし10員の2環式非芳香族複素環基（好ましくはテトラヒドロイソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニルなど）。

Zは、さらに好ましくは置換基〔好ましくはヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、スルファモイル、5 または6員芳香族複素環基（好ましくはテトラゾリルなど）など〕を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、置換基（好ましくはハロゲン原子など）を有していてもよい C_{6-14} アリールカルボニル、置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなど）を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシカルボニル、置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなど）を有していてもよい複素環カルボニル（好ましくは、インドリルカルボニルなど）、5ないし7員の非芳香族複素環- C_{1-6} アルキル（好ましくはピロリジニルメチルなど）、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルなど）を有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくはピリジル、ピリミジニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基（好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなど）および置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシから選ばれる置換基をそれぞれ4位に有する1-ピペリジニルまたは1-ピペラジニルである。

Z aは、好ましくは水素原子またはフェニルであり、さらに好ましくは水素原子である。

化合物（I）の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

1) Xがハロゲン原子（好ましくは塩素原子）、X'が水素原子；

R¹およびR²が同一または異なって C_{1-6} アルキル（好ましくはメチル）；

R^3 が C_{1-6} アルキル（好ましくはメチル）；

R^4 が水素原子；

Y が C_{1-6} アルキレン（好ましくは $-CH_2-$ ）または $-alka-CO-alkb-$ （記号は前記と同意義）（好ましくは $-CO-$ ）；

- 5 Z が置換基を有していてもよい環状基〔好ましくは、オキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換基〔好ましくはヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、スルファモイル、5 または6員芳香族複素環基（好ましくはテトラゾリルなど）など〕を有していてもよい C_{6-14} アリーロキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スルホニル、置換基（好ましくはハロゲン原子など）を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、15 置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなど）を有していてもよい C_{6-14} アリール-スルホニル、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル、置換基（好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルなど）を有していてもよい複素環カルボニル（好ましくは、インドリルカルボニルなど）、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロ20 ゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルなど）を有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくはピリジル、ピリミジニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基（好ましくはピロリジニル、25 ピペリジニル、ピペラジニルなど）などから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい4ないし10員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニルなど）〕；

$Y a$ が結合手；かつ

Z a が水素原子である化合物。

2) X がハロゲン原子 (好ましくは塩素原子)、X' が水素原子;

R¹ および R² が同一または異なって C₁₋₆ アルキル (好ましくはメチル);

R³ が C₁₋₆ アルキル (好ましくはメチル);

5 R⁴ が水素原子;

Y が C₁₋₆ アルキレン (好ましくは -CH₂-)、-alka-CO-alkb- または -alkc-CO-alkd-NR⁵-alke- (記号は前記と同意義。R⁵ は好ましくは水素原子; またはハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシから選ばれる置換基を 1 ないし 3 個有していてもよい C₁₋₆ アルキル);

10 Z が置換基を有していてもよい環状基 [好ましくは、ヒドロキシ、ハロゲン原子、オキソ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ、アミノ、モノ-C₁₋₆ アルキルアミノ、ジ-C₁₋₆ アルキルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボキサミド、置換基 [好ましくはヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル、スルファモイル、5 または 6 員芳香族複素環基 (好ましくはテトラゾリルなど) など] を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ、置換基を有して

15 いてもよい C₇₋₁₉ アラルキル、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル、置換基 (好ましくはハロゲン原子など) を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル、置換基 (好ましくはハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルなど) を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールスルホニル、置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ-カルボニル、置換基 (好ましくはハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルなど) を有していてもよい複素環カルボニル (好ましくは、インドリルカルボニルなど)、5 ないし 7 員の非芳香族複素環-C₁₋₆ アルキル (好ましくはピロリジニルメチルなど)、置換基 (好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ヒドロ

20

25

キシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルなどを有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくはピリジル、ピリミジニルなど）、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基（好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなど）、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシなどから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

(1) フェニル、(2) 5または6員芳香族複素環基（好ましくはフリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリジルなど）、(3) ベンゼン環と縮合していてもよい C_{3-8} シクロアルキル（好ましくはシクロプロピル、シクロヘキシル、ジヒドロインデニルなど）、(4) 4ないし10員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニルなど）または(5) 4ないし10員の2環式非芳香族複素環基（好ましくはテトラヒドロイソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニルなど）]；

Y a が結合手または C_{1-6} アルキレン（好ましくは結合手）；かつ

Z a が水素原子またはフェニル（好ましくは水素原子）である化合物。

3) X がハロゲン原子（好ましくは塩素原子）、X' が水素原子；

R¹ および R² が同一または異なって C_{1-6} アルキル（好ましくはメチル）；

20 R³ が C_{1-6} アルキル（好ましくはメチル）；

R⁴ が水素原子；

Y が結合手、 C_{1-6} アルキレン、 $-alka-CO-alkb-$ 、 $-alkc-CO-alkd-NR^5-alkc-$ 、 $-alkc-CO-alkd-O-alkc-$ 、 $-alkc-CO-alkd-S-alkc-$ 、 $-alkf-CONR^5-alkg-O-alkh-$ 、 $-alkf-CONR^5-alkg-NR^{5a}-alkh-$ 、 $-alkf-CO-alkg-NR^5CO-alkh-$ （記号は前記と同意義。R⁵ は好ましくは水素原子；またはハロゲン原子およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシから選ばれる置換基を1ないし3個有していてもよい C_{1-6} アルキル）；

Z が水素原子；

Y a が結合手または C_{1-6} アルキレン；かつ

Z a が水素原子である化合物。

4) X がハロゲン原子 (好ましくは塩素原子)、X' が水素原子;

R¹ および R² が同一または異なって C₁₋₆ アルキル (好ましくはメチル);

R³ が C₁₋₆ アルキル (好ましくはメチル);

5 R⁴ が水素原子;

Y が -alka-CO-alkb- (記号は前記と同意義) (好ましくは -CO-);

Z が置換基 [好ましくはヒドロキシ、ハロゲン原子、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルチオ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルホニル、スルファモイル、5 または 6 員芳香族複素環基 (好ましくはテトラゾリルなど) など] を有していてもよい C₆₋₁₄ アリールオキシ、置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル、置換基 (好ましくはハロゲン原子など) を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-カルボニル、置換基 (好ましくはハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルなど) を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール-スルホニル、置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシ-カルボニル、置換基 (好ましくはハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキルなど) を有していてもよい複素環カルボニル (好ましくは、インドリルカルボニルなど)、5 ないし 7 員の非芳香族複素環-C₁₋₆ アルキル (好ましくはピロリジニルメチルなど)、置換基 (好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル-カルボニルなど) を有していてもよい C₆₋₁₄ アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基 (好ましくはピリジル、ピリミジニルなど)、置換基を有していてもよい 5 ないし 7 員の非芳香族複素環基 (好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルなど) および置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキルオキシから選ばれる置換基をそれぞれ 4 位に有する 1-ピペリジニルまたは 1-ピペラジニル;

Y a が結合手; かつ

Z a が水素原子である化合物。

化合物 (I) の特に好適な例としては、

5 N-[(1R, 2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド、

N-[(1R, 2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド、

10 (一)-N-[1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド、

15 N-[(1R, 2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド、

4-ベンゾイル-N-[(1R, 2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボキサミド、またはそれらの塩が挙げられる。

20 化合物 (I) が塩である場合、その具体例としては、無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

25 無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、
5 メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸
10 などとの塩が挙げられる。

このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。

例えば、化合物（I）が酸性官能基を有する場合、化合物（I）はアルカリ金属塩（例、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩などであってよい。また、化合物（I）が塩基性官能基を有する場合、
15 化合物（I）は塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩であってよい。

20 化合物（I）のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。

化合物（I）のプロドラッグとしては、例えば化合物（I）のアミノ基が
25 アシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；

化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；

- 5 化合物（I）のカルボキシル基がエステル化またはアミド化された化合物（例、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキサレン－4－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらのプロドラッグは自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。
- 10

- また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的
- 15 条件で化合物（I）に変化するものであってもよい。

以下に、化合物（I）の製造法について以下に述べる。

- 化合物（I）は、自体公知の方法、例えば以下のスキームで示される方法
- 20 あるいはこれに準ずる方法にしたがって製造される。

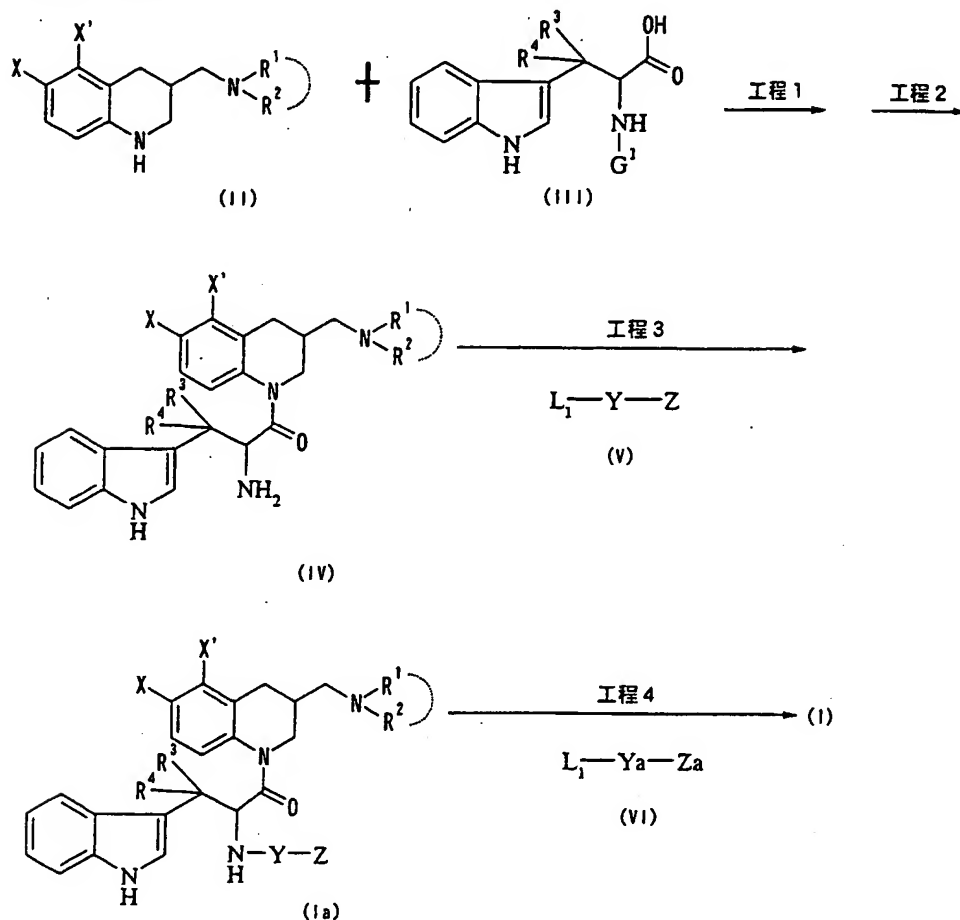
以下のスキーム中に記載されている化合物は、塩を形成していてもよく、このような塩としては、例えば化合物（I）の塩と同様のものなどが挙げられる。

本明細書中、「室温」は、通常0ないし30℃を示す。

- 25 下記の各反応、例えばアルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応、ウレア化反応などは、自体公知の方法、例えば、オーガニック・ファンクショナル・グループ・プレパレーションズ (Organic Functional Group Preparations) 第2版、アカデミックプレス社 (ACADEMIC PRESS, INC.) 1989年刊；コ

ンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations) VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法にしたが行われる。

5 [スキーム1]



[式中、 G^1 はアミノ基の保護基を、 L^1 は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

- G^1 で示されるアミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、ト

リチル、フタロイル、N, N-ジメチルアミノメチレン、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、C₂₋₆アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3
5 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてよい。アミノ基の保護基は、好ましくは9-フルオレニルメトキシカルボニルなどである。

L'で示される「脱離基」としては、例えば、（1）ハロゲン原子（例、塩
10 素、臭素、ヨウ素など）、（2）ハロゲン化されていてよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど）、（3）置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ、（4）ヒドロキシなどが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ」におけ
15 る「置換基」としては、例えばハロゲン原子、ハロゲン化されていてよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてよいC₁₋₆アルコキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1～3個である。

「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ」の具体例
20 としては、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

以下、スキーム1における各工程について詳述する。

工程1（アミド化反応）

25 該「アミド化反応」としては、例えば下記のi) 脱水縮合剤を用いる方法、
ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法などが挙げられる。
i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物(II)、約1～5当量の化合物(III)、および約1～2当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。

該「脱水縮合剤」としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (WSC) などが挙げられる。なかでも、WSCが好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、エーテル系溶媒などが挙げられる。これらは二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、DMF、ジクロロメタン、THFなどが好ましい。

反応温度は、通常約-20℃～約50℃、好ましくは室温である。

反応時間は、通常約10時間～約24時間である。

10 本反応は、必要に応じ、約1～1.5当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) または1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt) の存在下に行ってもよい。

また本反応は、必要に応じ、約1～5当量の塩基の存在下に行ってもよい。

該「塩基」としては、1) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物 (例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類 (例、リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド (例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど) などの強塩基；

2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩 (例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩 (例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど) などの無機塩基；および

3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチ

ルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU（1，8-ジアザビスクロ
〔5.4.0〕ウンデス-7-エン）、DBN（1，5-ジアザビスクロ〔4.
3.0〕ノン-5-エン）などのアミン類、例えばピリジン、イミダゾール、
2，6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられ
る。なかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ま
5 しい。

ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物（III）の反応性誘導体と約1～5当量（好ましくは1～3当量）の
10 化合物（II）とを、不活性溶媒中で反応させる。

「化合物（III）の反応性誘導体」における反応性誘導体としては、例えば
酸ハライド（例、酸クロリド、酸ブロミドなど）、混合酸無水物（例、 C_{1-6}
 C_{6-10} アルキル-カルボン酸、 C_{6-10} アリール-カルボン酸または C_{1-6} アルキル
炭酸との無水物など）、活性エステル（例、置換基を有していてもよいフェ
15 ノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベ
ンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2，3-ジカルボ
キシイミド、N-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど）が挙げられ
る。

該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、
20 例えばハロゲン原子、ニトロ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、
ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシなどが挙げられる。置換基の数
は、例えば1ないし5個である。「置換基を有していてもよいフェノール」
の具体例としては、フェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロ
フェノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好
25 ましくは酸ハライドである。

「不活性溶媒」としては、例えば、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素
系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、ス
ルホキシド系溶媒、水、エステル系溶媒などが挙げられる。これらは、二種
以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもテトラヒドロフラン（T

HF)、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチルなどが好ましい。

反応温度は、通常約 -20°C ～ 50°C 、好ましくは室温である。

反応時間は、通常約5分間～40時間、好ましくは約1～5時間である。

- 5 本反応は、必要に応じ、約1～10当量、好ましくは約1～3当量の塩基の存在下に行ってもよい。

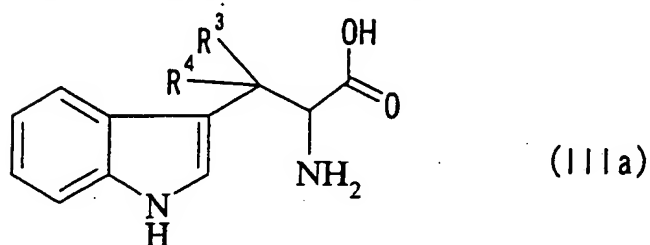
該「塩基」としては、前記「脱水縮合剤を用いる方法」において例示したものが用いられる。なかでも、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどが好ましい。

また、本反応は、必要に応じ、約0.1～1当量、好ましくは約0.1～0.5当量の相関移動触媒の存在下に行ってもよい。

該「相関移動触媒」としては、例えば硫酸水素テトラブチルアンモニウム、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムなどの四級アンモニウム塩が挙げられる。なかでも硫酸水素テトラブチルアンモニウムが好ましい。

前記した化合物(II)は、自体公知の方法、例えばWO 99/52875に記載の方法あるいはこれに準ずる方法にしたがって製造することができる。

前記した化合物(III)は、式



- 20 [式中の記号は前記と同意義を示す]で表される化合物またはその塩にアミノ基の保護基G¹を導入することによって製造できる。

ここで、アミノ基の保護基の導入は、自体公知の方法、例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) (1980)などに記載の方法にしたがって行われる。

前記した化合物(III a)は、自体公知の方法にしたがって製造することが

できる。このような方法としては、例えばテトラヘドロン レターズ、39、3445 (1998) ; テトラヘドロン レターズ、39、8729 (1998) などに記載の方法、あるいはこれに準ずる方法などが挙げられる。

また、化合物 (III) は、化合物 (III a) をカルボキシ基の保護反応に付
5 した後、アミノ基の保護基 G' を導入して得られる化合物を、カルボキシ基の脱保護反応に付すことによって製造できる。

ここで、カルボキシ基の保護反応およびカルボキシ基の脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック
シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) (1980) な
10 どに記載の方法にしたが行われる。

これらの反応において用いられるカルボキシ基の保護基としては、例えば、
C₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t
e r t - ブチルなど)、C₇₋₁₁アラルキル (例、ベンジルなど)、フェニル、
トリチル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフ
15 ェニルシリル、t e r t - ブチルジメチルシリル、t e r t - ブチルジエチ
ルシリルなど)、C₂₋₆アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。
これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨ
ウ素など)、C₁₋₆アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)
またはニトロなどで置換されていてもよい。

20

工程2 (脱保護反応)

本反応は、アミノ基の保護基である G' の種類により、自体公知の方法にし
たが行われる。

25 工程3 (式: -Y-Z (各記号は前記と同意義を示す) で表される基の導
入)

化合物 (V) 中の Y において、脱離基 L' に隣接する官能基が CO、SO または
SO₂ である場合、本工程は、前記工程1のアミド化反応と同様にして行われる。

また、化合物 (V) 中の Y において、脱離基 L' に隣接する官能基が CON R

⁵ (R⁵は前記と同意義) または COO である場合、本工程は、ウレア化反応およびカルバモイル化反応によって行われる。

該ウレア化およびカルバモイル化反応は、例えば化合物 (IV) と、式: L^2-CO-L^3 (VII)

- 5 [式中、L²およびL³は脱離基を示す] で表される化合物 1 ないし 2 当量とを、不活性溶媒中、室温で約 0.5 ~ 5 時間反応させた後、得られる化合物と、式: $H-L^4-Y-Z$ (VIII)

- [式中、L⁴はNR⁵ (R⁵は前記と同意義) または酸素原子を、Y' は主鎖の原子数 1 ないし 7 のスペーサーを、Z は前記と同意義を示す] で表される化合物 1 ないし 2 当量とを不活性溶媒中、室温で約 0.5 ~ 24 時間反応させることによって行われる。
- 10

Y' で示される「主鎖の原子数 1 ないし 7 のスペーサー」としては、前記 Y として例示した「主鎖の原子数 1 ないし 8 のスペーサー」のうち、主鎖の原子数が 1 ないし 7 であるものが挙げられる。

- 15 L²およびL³で示される「脱離基」としては、前記L¹として例示したものが挙げられる。なかでも、塩素またはスクシンイミドオキシが好ましく、とりわけスクシンイミドオキシが好ましい。

- 「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアセトニトリル、THF、ジクロロメタンなどが好ましい。
- 20

本反応は、必要に応じ、約 1 ~ 5 当量の塩基 (例、N-エチルジイソプロピルアミンなど) の存在下に行ってもよい。

- また、化合物 (V) 中の Y において、脱離基L¹に隣接する官能基が非カルボニル炭素原子である場合、本工程は、アルキル化反応によって行われる。
- 25

該アルキル化反応は、例えば化合物 (IV) と、約 1 ~ 5 当量 (好ましくは約 1 ~ 2 当量) の化合物 (V) とを、塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

「塩基」としては、前記工程 1 において例示したものが用いられる。なか

でも、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水酸化カリウムなどが好ましい。塩基の使用量は、例えば化合物 (IV) に対して、約 1~5 当量である。

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、
5 ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでもアセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトン、エタノール、ピリジン、水などが好ましい。

反応温度は、通常 -20℃~100℃、好ましくは室温~80℃である。

10 反応時間は、通常 0.5 時間~1 日である。

前記した化合物 (V)、化合物 (VII) および化合物 (VIII) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

前記工程 3 において、化合物 (V) のかわりに、式： $\text{OHC}-\text{Y}'-\text{Z}$ (IX)
15 [式中の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物を用いてもよい。

化合物 (IX) と化合物 (IV) とを還元的アルキル化反応に付すことによって、化合物 (I a) を製造することができる。本反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。

該還元的アルキル化反応は、例えば、化合物 (IV) と約 1~5 当量（好ましくは 1~2 当量）の化合物 (IX) とを金属水素化物の存在下、不活性溶媒中で
20 反応させることによって行われる。

「金属水素化物」としては、例えば、水素化アルミニウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ボラン錯体（例、ボラン-THF 錯塩、カテコール
25 ボランなど）、ジブチルアルミニウムヒドリド、およびこれら金属水素化物とルイス酸（例、塩化アルミニウム、四塩化チタン、塩化コバルトなど）またはオキシ塩化リンとの混合物などが挙げられる。金属水素化物は、好ましくはシアノ水素化ホウ素リチウム、トリアセトキシ水素化ホウ素などである。

金属水素化物の使用量は、例えば化合物 (IV) に対して約 1~5 当量である。

反応温度は、用いる金属水素化物の種類により異なるが、通常、約 -70℃ ~ 100℃、好ましくは室温 ~ 80℃ である。

反応時間は、通常約 0.1 時間 ~ 48 時間である。

- 5 「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒（好ましくはエタノール）、エーテル系溶媒（好ましくは THF）、ニトリル系溶媒（好ましくはアセトニトリル）、酢酸などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

- 10 前記した化合物 (IX) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

工程 4 (式: $-Y a-Z a$ (各記号は前記と同意義を示す) で表される基の導入)

本反応は前記工程 3 と同様の方法により行われる。

- 15 かくして得られた化合物 (I) において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

20

前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが挙げられる。

- 25 前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが挙げられる。

前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが挙げられる。

前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが挙げられる。

5 前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが挙げられる。

前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド (DMSO) などが挙げられる。

前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが挙げられる。

10 前記「エステル系溶媒」としては、例えば、酢酸エチルなどが挙げられる。)

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、カルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に
15 必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、前記G'として例示したものが挙げられる。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、C₇₋₁₁アラルキル (例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、C₂₋₆アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3
20 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₆アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよい。
25

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、C₇₋₁₀アラルキル (例、ベンジルなど)、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、

C_{7-10} アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニルなど）、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、 C_{2-6} アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1,3-ジオキサンなど）、非環状アセタール（例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタールなど）などが挙げられる。

また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクトイブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミドなど）などを使用する方法、還元法などが用いられる。

20

化合物(I)は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、化合物(I)の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

25

また、化合物(I)は、水和物でも非水和物であってもよい。

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも化合物(I)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例

例えば、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って

5 光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、（+）-マンデル酸、（-）-マン
10 デル酸、（+）-酒石酸、（-）-酒石酸、（+）-1-フェネチルアミ
ン、（-）-1-フェネチルアミン、シンコニン、（-）-シンコニジン、
ブルシンなど）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望
により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

15 ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけ
て分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTIO-O
VM（トーソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなど
のキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リ
ン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、
20 アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは
混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、
例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX
CB（ジーエルサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

25 ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマー
の混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラ
フィー法等）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処
理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。
例えば、化合物（I）が分子内にヒドロキシまたは1, 2級アミノを有する

場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA〔 α -メトキシ- α -（トリフルオロメチル）フェニル酢酸〕、（-）-メントキシ酢酸等）などを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物（I）がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

10 化合物（I）は、3-（インドール-3-イル）プロパノイル基における2位に光学活性中心を有し、該光学活性中心において（R）体と（S）体とが存在する。このうち、（R）体が好ましい。

また、化合物（I）は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン基における3位に光学活性中心を有し、該光学活性中心において（R）体と（S）体とが存在する。化合物（I）は、（R）体または（S）体のいずれかであることが好ましい。このうち、（R）体が好ましい。

化合物（I）は、優れたソマトスタチン受容体結合阻害作用（すなわち、ソマトスタチン受容体作動作用および拮抗作用）を有する。ここで、ソマトスタチン受容体としては、ソマトスタチンサブタイプ1、2、3、4、5などが挙げられる。とりわけ、化合物（I）は、選択的なソマトスタチンサブタイプ2受容体（SSTR2）結合阻害作用、なかでもソマトスタチンサブタイプ2受容体作動作用を有する。

すなわち、化合物（I）は、ソマトスタチンが関与する様々な細胞内情報伝達系を介して作用する。該「細胞内情報伝達系」としては、例えばアデニレートシクラーゼ、 K^+ チャンネル、 Ca^{2+} チャンネル、蛋白質脱リン酸化、ホスホリパーゼC/イノシトール3-リン酸産生系、MAPキナーゼ、 Na^+ /H $^+$ 交換系、ホスホリパーゼA₂、NF- κ Bなどの転写因子が関与する細胞内情報伝達系などが挙げられる。また、化合物（I）は、ソマトスタチン

が関与する直接的または間接的な細胞増殖抑制作用またはアポトーシス作用も調節する。

さらに、化合物（I）は、毒性も低く、哺乳動物（例、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト）の各ソマトスタチン受容体5 容体に作用する（例えば、拮抗作用あるいは作動作用）ことにより、様々なホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および（または）分泌を亢進あるいは抑制する。

該「ホルモン」としては、例えば、成長ホルモン（GH）、成長ホルモン遊離ホルモン（GHRH）、グレリン、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、プロラクチン、インスリン、グルカゴンなどが挙げられる。該「増殖因子」としては、例えば、インスリンライクグロースファクター-1（IGF-1）および血管内皮増殖因子（VEGF）などが挙げられる。該「生理活性物質」としては、例えば、バソアクティブインテスティナルポリペプチド（VIP）；ガストリン；グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）；グルコース依存10 ペンデントインスリノトロピックポリペプチド（GIP）；アミリン；サブスタンス-P；CCK（コレシストキニン）；アミラーゼ；インターロイキン-6（IL-6）、インターロイキン-1（IL-1）などのインターロイキン類；TNF- α などのサイトカイン；カージオトロピンなどが挙げられる。

したがって、化合物（I）は、安全であり、前記細胞内情報伝達系の異常（例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など）、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および（または）分泌の異常を伴う疾患、成長および免疫、胃腸、代謝機能などの亢進などに有用である。20

例えば、化合物（I）は、（1）先端巨大症、TSH産生腫瘍、非分泌性（非機能性）下垂体腫瘍、異所性ACTH（アドレノコルチコトロピン）産生腫瘍、髄様甲状腺癌、VIP産生腫瘍、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、インスリノーマ、カルチノイドなどの腫瘍の治療薬、（2）糖尿病（例、インスリン依存型（I型）糖尿病、インスリン非依存型（II型）糖尿病など）あるいはこれらに関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症（例、25

糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など)の治療薬、(3)高インスリン血症の改善または食欲の抑制などによる肥満、過食症などの治療薬、(4)急性膵炎、慢性膵炎、膵臓・腸フィステル、出血性潰瘍、消化性潰瘍、胃炎、胃酸過多症、逆流性食道炎などの治療薬、(5)ヘリコバクター・ピロリ菌感染に伴う様々な症状の改善剤(例、ガストリン分泌亢進の抑制剤など)、(6)内視鏡胆道膵管造影に伴うアミラーゼの分泌抑制剤、さらには膵臓外科手術の予後治療薬、(7)小腸の吸収能低下、分泌亢進または消化管の運動能異常に起因する下痢(例、Short bowel症候群など)、癌化学療法などの薬物に起因する下痢、先天性小腸萎縮に起因する下痢、VIP産生腫瘍などの神経内分泌腫瘍に起因する下痢、AIDSに起因する下痢、骨髄移植などに伴う対宿主移植片反応に起因する下痢、糖尿病に起因する下痢、腹腔神経叢遮断に起因する下痢、全身性硬化症に起因する下痢、好酸球増加症に起因する下痢などの治療薬、(8)ダンピング症候群、過敏性大腸炎、クローン病、炎症性腸疾患などの治療薬、(9)腫瘍または癌(例、甲状腺癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌、胆管癌、肝臓癌、膀胱癌、卵巣癌、メラノーマ、骨肉腫、軟骨肉腫、悪性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、脳腫瘍、胸腺腫、腎臓癌など)、白血病(例、好塩基性白血球の白血病・慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキン病、非ホジキン性リンパ腫など)などの治療薬；該治療薬は、単独または他の制癌剤(例、タモキシフェン、LHRHアゴニスト、LHRHアンタゴニスト、インターフェロナー α 、 β および γ 、インターロイキン-2など)と併用して用いることができる、(10)肥大性心筋症、動脈硬化症、心弁膜症、心筋梗塞(特に、経皮経管冠動脈形成術後の心解梗塞)、再血管形成の予防・治療薬、(11)食道静脈癌出血、肝硬変、末梢血管疾患の治療薬、(12)免疫系に作用する生理活性物質(例、サブスタンスP、タヒキニン、サイトカインなど)の分泌の調節作用に基づき、例えば、全身性または局所性の炎症に伴う疾患(例、多発性動脈炎、リュウマチ性関節炎、乾せん、日焼け、湿疹、アレルギー(例、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎など)など)の治療薬、(13)

神経調節因子の産生・分泌に影響を及ぼすことから、例えば、痴呆症（例、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年期痴呆、血管性・多発性痴呆など）、精神分裂症、てんかん、うつ病、一般不安障害、睡眠障害、多発性硬化症などの治療薬、（１４）眼疾患（例、緑内障など）などの治療薬、（１５）急性

5 性バクテリア髄膜炎、急性ウイルス脳炎、成人呼吸促迫症候群、バクテリア肺炎、重症全身性真菌感染症、結核、脊髄損傷、骨折、肝不全、肺炎、アルコール性肝炎、Ａ型肝炎、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＡＩＤＳ感染症、ヒトパピローマウイルス感染症、インフルエンザ感染症、癌転移、多発性骨髄腫、骨軟化症、骨粗しょう症、骨ペーチェット症、腎炎、腎不全、敗血症、敗血症

10 ショック、高カルシウム血症、高コレステロール血症、高グリセリド血症、高脂血症、全身性エリテマトーサス、一過性脳虚血発作、アルコール性肝炎などの予防・治療薬として有用であり、（１６）臓器移植、火傷、創傷、脱毛症などの治癒などにも用いられ、（１７）慢性あるいは急性疼痛（例、術後疼痛、炎症性疼痛、歯痛、骨疾患（例、関節炎、リウマチ、骨粗鬆症など）

15 にともなう疼痛）の抑制・緩和などのための鎮痛剤としても有用である。さらに、化合物（Ｉ）は、化合物（Ｉ）に直接または適当なスパーサーを介して放射性物質（例、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{111}In など）を導入することによって、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のイメージングに用いることができ、化合物（Ｉ）に直接または適当なスパーサーを介して制癌剤を導入することによ

20 って、ソマトスタチン受容体を有する腫瘍のターゲッティングに用いることもできる。

さらに、ソマトスタチンは、例えば、成長ホルモン、ガストリン、グルカゴンなどのホルモンの分泌に関与しており（特にＳＳＴＲ２）、化合物（Ｉ）がソマトスタチン受容体拮抗作用を有する場合、これらのホルモンの分泌を

25 促進する目的で化合物（Ｉ）を使用することができる。したがって、化合物（Ｉ）は、成長ホルモンやＩＧＦ－１の不足に起因する疾患や症状の予防・治療に用いることができる。

該「成長ホルモンやＩＧＦ－１の不足に起因する疾患・症状の予防・治療」としては、糖尿病（例、インスリン依存型（Ｉ型）糖尿病、インスリン非依

存型（II型）糖尿病など）あるいはこれらに関連した種々の疾患、すなわち糖尿病合併症（例、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、ドーン症候群、起立性低血圧症など）の治療；糖質コルチコイドの異化副作用の防止；骨粗鬆症の予防・治療；免疫系の刺激（リンパ球などの血球の増加促進、抗菌作用や抗ウイルス作用の強化）、火傷、創傷治癒の促進；骨折治療の加速；急性または慢性腎臓疾患の治療；成人あるいは幼児期の成長ホルモン不足に伴う疾患・症状（短身、成長遅延）の治療・改善；肥満症の治療；外科手術後の回復の促進；プラダーヴィリ症候群およびターナー症候群に関連する成長遅延の改善；子宮内成長遅延および骨格形成異常の治療；末梢神経障害の治療；ヌーナン症候群、精神分裂病、うつ病などの治療；アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の治療・予防；肺不全および換気依存症の治療；吸収不良症候群の治療；ガンまたはAIDSなどによる悪液質および蛋白喪失の改善；TPN（合計非経口栄養）の際の患者の体重増加や蛋白質付着の促進；高インスリン血症の治療；排卵誘発の促進；更年期障害の改善；高齢者に対する体質改善（例、骨量の増加；運動能力の上昇；腎機能、心機能の改善；運動能力、精神活動性の上昇など）；心疾患の治療（例、心不全における心筋肥大、心機能の改善、拡張型心筋症における心筋量の増大など）などが挙げられる。

また、化合物（I）は、家畜などの哺乳動物に対して、成長の促進、ミルク生産の増加、免疫系刺激による抗菌・抗ウイルス作用の強化、羊における羊毛成長の刺激などに有用である。

化合物（I）は、とりわけ糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬として有用である。

前記したように、化合物（I）は選択的なSSTR2結合阻害作用（好ましくは作動作用）を有するため、その優れたグルカゴン分泌抑制作用に基づいて、副作用のない糖尿病および糖尿病合併症（好ましくは糖尿病性腎症）の予防・治療薬として有用である。

さらに、化合物（I）は代謝安定性に優れ、持続的に薬効を発揮することができる。

化合物 (I) は、各種併用薬剤とともに用いてもよい。

このような併用薬剤としては、例えば、「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」、「骨粗鬆症治療薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えば、インスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3アドレナリン受容体作動薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤、
10 アミリンアゴニスト、ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤、糖新生阻害剤、SGLUT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えば、ピオグリタゾンまたはその塩 (好ましくは塩酸塩)、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩 (好ましくはマレイン酸塩)、JTT-501、GI-262570、MCC-
15 555、YM-440、DRF-2593、BM-13.1258、KRP-297、R-119702、CS-011、FK-614、WO99/58510に記載の化合物 (例えば (E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸)、テサグリタザール (Tesaglitazar) (AZ-242)、ラガグリタザール
20 (Ragaglitazar) (NN-622)、BMS-298585、ONO-5816、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えば、スルフォニル尿素剤が挙げられる。該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えば、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアンモニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、グリ
25 ピザイド、グリブゾールなどが挙げられる。

上記以外にも、インスリン分泌促進薬としては、例えば、レバグリニド、ナテグリニド、ミチグリニド (KAD-1229)、JTT-608などが挙げられる。

ビグアナイド剤としては、例えば、メトホルミン、ブホルミン、フェンホルミンなどが挙げられる。

インスリンとしては、例えば、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトインスリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9 (w/w) %の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびインスリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1 など）であってもよい。

なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えば、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えば、AJ-9677、BMS-196085、SB-226552、AZ40140、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307などが挙げられる。

ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤としては、例えば、NVP-DPP-278、PT-100、NVP-DPP-728、LAF237、P32/98などが挙げられる。

アミリンアゴニストとしては、例えば、プラムリンチドなどが挙げられる。

ホスホチロシンホスファターゼ阻害剤としては、例えば、バナジン酸などが挙げられる。

糖新生阻害剤としては、例えば、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤などが挙げられる。

SGLUT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤としては、例えば、T-1095などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えば、エルゴセット、レプチン、BAY-27-9955、GLP-1、Exendine-4などが挙げられる。

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルドース還元酵素阻害薬、グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、神経栄養因子、神経栄養因子増加薬、神経再生促進薬などが挙げられる。

5 アルドース還元酵素阻害薬としては、例えば、トルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；SNK-860；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えば、ピマゲジン、ALT946、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド (ALT766)、EXO-226などが挙げられる。

10 プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えば、LY-333531などが挙げられる。

神経栄養因子としては、例えばNGF、NT-3、BDNFなどが挙げられる。

15 神経栄養因子増加薬としては、例えばWO01/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば4-（4-クロロフェニル）-2-（2-メチル-1-イミダゾリル）-5-[3-（2-メチルフェノキシ）プロピル]オキサゾールなど）等）などが挙げられる。

神経再生促進薬としては、例えば、Y-128、VX-853、プロサプチド (prosaptide) などが挙げられる。

20 上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えば、アルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン (memantine)、ピマゲドリン (pimagedline; ALT-711) などが挙げられる。

25 上記「抗肥満薬」としては、例えば、腓リパーゼ阻害薬、中枢性抗肥満薬、ペプチド性食欲抑制薬、コレシストキニンアゴニストなどが挙げられる。

腓リパーゼ阻害薬としては、例えば、オルリスタットなどが挙げられる。

中枢性抗肥満薬としては、例えば、マジンドール、デキスフェンフルタミン、フルオキセチン、シブトラミン、バイアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、フェニルプロパノー

ルアミン、クロベンゾレックスなどが挙げられる。

ペプチド性食欲抑制薬としては、例えば、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）などが挙げられる。

コレシストキニンアゴニストとしては、例えば、リンチトリプト、FPL
5 -15849などが挙げられる。

上記以外にも、「抗肥満薬」としては、例えば、リプスタチンなどが挙げられる。

上記「高血圧治療薬」としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシン II 拮
10 抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えば、カプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、（塩酸）デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、（塩酸）マニジピンなどが挙げられる。

15 カルシウム拮抗薬としては、例えば、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えば、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121 などが挙げられる。

アンジオテンシン II 拮抗薬としては、例えば、ロサルタン、カンデサルタンシレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177 などが挙げ
20 られる。

上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、HMG-C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、スクアレン合成酵素阻害剤などが挙げられる。

HMG-C o A還元酵素阻害薬としては、例えば、プラバスタチン、シン
25 バスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522 またはそれらの塩（例、ナトリウム塩など）などが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えば、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

スクアレン合成酵素阻害剤としては、例えば、WO 97/10224に記載の化合物(例、N-[[(3R, 5S)-1-(3-アセトキシ-2, 2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2, 3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 5-テトラヒドロ-4, 1-ベンゾオキサゼピン-3-イル] アセチル] ピペリジン-4-酢酸など) などが挙げられる。

上記「関節炎治療薬」としては、例えば、イブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えば、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

上記「骨粗鬆症治療薬」としては、例えば、ビスホスホネート系薬剤、ビタミンD製剤、カルシトニン製剤、PTH製剤、オステンなどが挙げられる。

上記以外にも、併用薬剤としては、「他の成長ホルモン分泌を促進するホルモン(例えば、GHRH)、GH、IGF-1」、「サイトカイン類あるいはサイトカイン作用増強剤」などが挙げられる。

前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、化合物(I)と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、化合物(I)と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) 化合物(I)と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) 化合物(I)と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 化合物(I)と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 化合物(I)と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種

の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 化合物 (I) と併用用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与 (例えば、化合物 (I) ; 併用用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与) などが挙げられる。

- 5 化合物 (I) と併用用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

また、化合物 (I) を更年期障害の改善に用いる場合、例えば、ホルモン補充療法 (例えば、エストロジェン剤、ラロキシフェン、タモキシフェンによる治療法) と併用することが出来る。

10

本発明の医薬組成物は、自体公知の手段に従って製造することができる。該医薬組成物は、通常、化合物 (I) と薬理学的に許容される担体とを、自体公知の製剤化手段にしたがって、混合することによって製造される。

- 15 医薬組成物の剤型としては、例えば錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤 (ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤 (徐放性マイクロカプセルなど) などが挙げられる。化合物 (I) および本発明の医薬組成物は、経口的または非経口的 (例、局所、直腸、静脈投与等) に安全に投与することができる。

- 20 本発明の医薬組成物中、化合物 (I) の含有量は、組成物全体の0.1～100重量%である。投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより異なるが、例えば、緑内障治療薬として、成人 (約60kg) に対し、経口剤として、1回当たり、有効成分 (化合物 (I)) として約0.1～500mg、好ましくは約1～100mg、さらに好ましくは5～100mgであり、1日1～数回に分けて投与することができる。

- 25 本発明の医薬組成物の製造に用いられる薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質があげられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤; 液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿

潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

- 滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

- 崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

- 溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

- 懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの

緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

5 抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

着色剤としては、例えば、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラ）などが挙げられる。

10 甘味剤としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の参考例、実施例中の「室温」は0ないし30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。また、混合溶媒を用いる場合の溶媒比は、容積比を示す。

20 赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

マススペクトルは、FABまたはAPCIにより測定した。

本文中で用いられているその他の略号は下記の意味を示す。

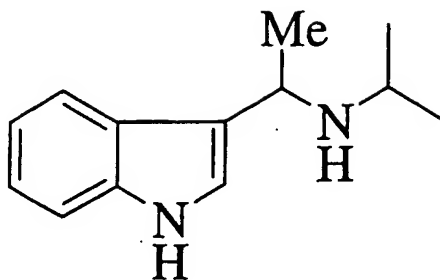
25 s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
dd : ダブルダブルレット (double doublet)
dt : ダブルトリプレット (double triplet)
t : トリプレット (triplet)

- q : クアルテット (quartet)
 sep: セプテット (septet)
 m : マルチプレット (multiplet)
 br : ブロード (broad)
 5 J : カップリング定数 (coupling constant)
 Hz : ヘルツ (Hertz)
 CDCl₃: 重クロロホルム
 DMSO-d₆: 重ジメチルスルホキシド
 THF : テトラヒドロフラン
 10 DMF : N, N-ジメチルホルムアミド
 DMSO : ジメチルスルホキシド
 WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボ
 ジイミド 塩酸塩
¹H-NMR : プロトン核磁気共鳴
 15 (通常フリー体をCDCl₃中で測定した。)
 IR : 赤外吸収スペクトル
 Me : メチル
 Et : エチル
 HOBT : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール
 20 HOAt : 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
 IPE : ジイソプロピルエーテル

実施例

参考例 1

- 25 N-[1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N-イソプロピルプロパン-2-アミン



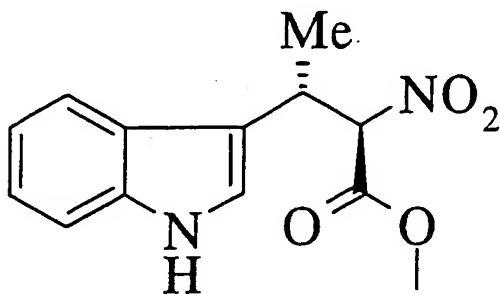
- インドール (50 g) の酢酸 (200 mL) 溶液に氷冷下イソプロピルアミン (27.8 g) および 90%アセトアルデヒド (21.9 g) のトルエン (50 mL) 溶液を加え、2 時間攪拌した後、3 日間冷蔵庫で放置した。反応液に氷水 (500 mL)、
 5 酢酸エチル (70 mL) を加えて分液した。有機層を水 (70 mL) で抽出した。抽出液に水層を併せ、氷冷下、8 規定水酸化ナトリウム水を加えて pH10-11 に調整後、酢酸エチル (300 mL) で抽出した。水層を酢酸エチル (100 mL) で抽出した後、抽出液に有機層を併せて、水 (200 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮して得られた残さを IPE で洗浄して、標題
 10 化合物 (55.8 g, 収率 64.6%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.07 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.08 (3H, d, J = 5.8 Hz), 1.51 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.64 (1H, brs), 2.87 (1H, sep, J = 6.2 Hz), 4.26 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.07 - 7.23 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 1.2, 7.2 Hz), 8.15 (1H, brs).

- 15 IR(KBr) 3414, 2967, 1456, 741 cm⁻¹

参考例 2

(2RS, 3SR)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-ニトロブタン酸メチル



- N-[1-(1H-インドール-3-イル)エチル]-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (20.23 g) のトルエン (200 mL) 溶液にニトロ酢酸メチル (11.91 g) とトリ
 20

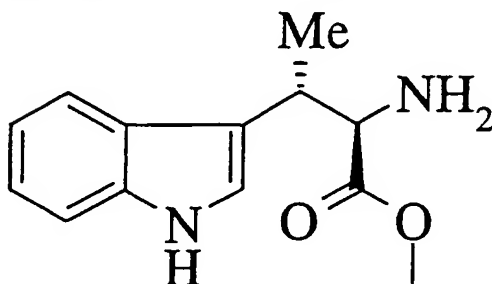
エチルアミン (13.94 mL) を室温に加え、30 分攪拌した後、3 時間加熱還流した。冷却後、反応液を 1 規定塩酸 (200 mL x3)、水 (200 mL x2) で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮して、Syn/Anti 混合物を得た。得られた残さにエタノール (50 mL) を加え、室温で攪拌して結晶を析出させた後にヘキサン (100 mL) を加えて、結晶をろ取した (17.68 g, 収率 33.7%)。母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:4~1:2) で精製し、再結晶を繰り返すことにより標題化合物 (14.09 g, 収率 26.9%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.55 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.56 (3H, s), 4.18 (1H, dq, J = 8.8, 6.8 Hz), 5.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.15 - 7.23 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 1.2, 7.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 1.4, 7.8 Hz), 8.14 (1H, brs).

IR(KBr) 3418, 1752, 1559, 1458, 745 cm⁻¹

参考例 3

(2RS, 3SR)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル



(2RS, 3SR)-3-(1H-インドール-3-イル)-2-ニトロブタン酸メチル (15.0 g) とトリフルオロ酢酸 (17.6 mL) のエタノール (300 mL) 溶液に 10%, パラジウム-炭素 (3.0 g) を加え水素雰囲気下、50℃で 6 時間加熱攪拌した。冷却後、不溶物をろ過により除去した。溶媒を減圧下留去した後、残さに酢酸エチル (250 mL) - 炭酸カリウム水 (171 mmol in 150 mL) を加えて、分液した。有機層を 10%塩化アンモニウム水 (100 mL) および飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残さを酢酸エチル/IPE で洗浄して、標題化合物 (12.0 g, 収率 90.6%) を得た。

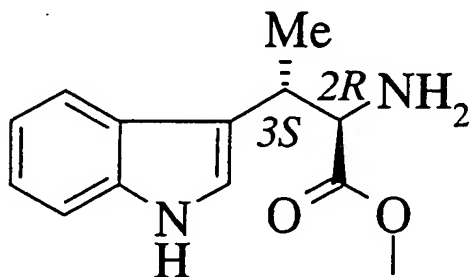
¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.32 (3H, d, J = 7.4 Hz), 1.50 (2H, brs), 3.68 (1H,

m), 3.74 (3H, s), 3.94 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.17 (2H, ddd, $J = 1.2, 7.4, 8.4$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.20 (1H, brs).

IR(KBr) 2969, 1734, 1485, 1229, 743 cm^{-1}

5 参考例 4

(2R, 3S)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル



参考例 3 で得られた (2RS, 3SR)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル 19.2 g を HPLC により分取して標題化合物 8.19 g を得た。

10 分取条件

カラム: CHRALCEL OD 50 mmID X 500 mmL

移動相: ヘキサン/エタノール/トリフルオロ酢酸=93/7/0.1

流速: 60 mL/min

温度: 25°C

15 検出: UV254nm

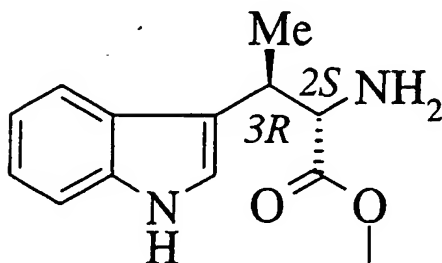
元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{CF}_3\text{COOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値; C, 50.70; H, 5.11; N, 7.88.

実測値; C, 50.91; H, 5.18; N, 7.65.

参考例 5

20 (2S, 3R)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル



参考例 4 と同様に、(2RS, 3SR)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル 19.2 g を HPLC により分取して標題化合物 8.60 g を得た。

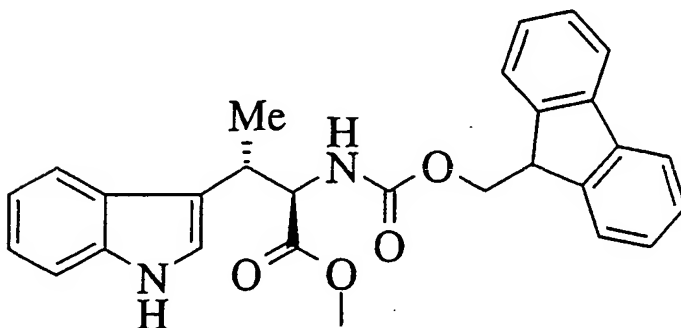
元素分析 $C_{13}H_{16}N_2O_2 \cdot CF_3COOH \cdot 0.4H_2O$ として

計算値 ; C, 50.96; H, 5.08; N, 7.92.

5 実測値 ; C, 51.15; H, 5.26; N, 7.54.

参考例 6

(2RS, 3SR)-2-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル



10 (2RS, 3SR)-2-アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル (2.32 g) とトリエチルアミン (1.01 g) の THF (20 mL) 溶液に 9-フルオレニルメチルクロロホルメート (2.59 g) の THF (10 mL) 溶液を 0℃ で加えた (塩が析出)。10 分間攪拌した後、反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル/ヘキサン = 1 : 4 ~ 1 : 1)

15 で精製し、標題化合物 (4.6 g, 収率 100%) を非晶状粉末として得た。

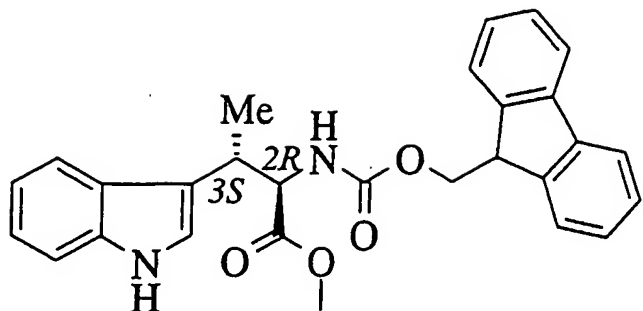
1H -NMR ($CDCl_3$) δ 1.46 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.62 (3H, s), 3.65 (1H, m), 4.10 - 4.27 (1H, m), 4.32 - 4.39 (1H, m), 4.68 (1H, dd, $J = 5.6, 9.4$ Hz), 5.36 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.09 - 7.78

20 (13H, m), 8.05 (1H, s).

以下の参考例 7~8 に記載の化合物は参考例 6 と同様に合成した。

参考例 7

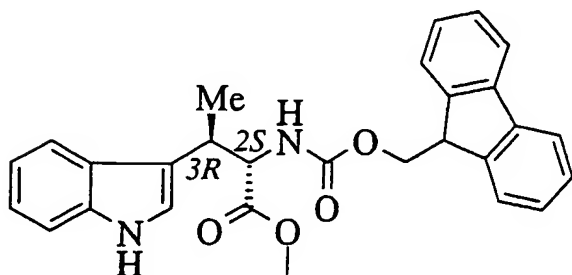
(2R, 3S)-2-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル



MASS (APCIMASS), m/z 455 $[(M+H)^+]$.

参考例 8

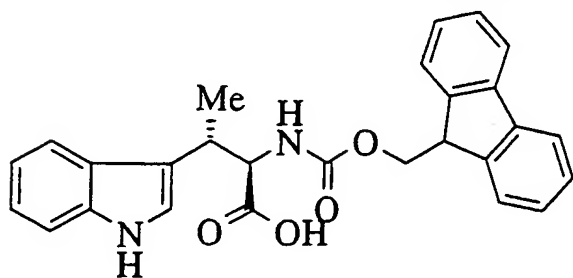
(2S, 3R)-2-[[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ]-3-(1H-
5 インドール-3-イル)ブタン酸メチル



MASS (APCIMASS), m/z 455 $[(M+H)^+]$.

参考例 9

(2RS, 3SR)-2-[[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミ
10 ノ]-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸



(2RS, 3SR)-2-[[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミ
ノ]-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸メチル (2.9 g) のジオキサン (100
mL) 溶液に 6 規定塩酸溶液 (10 mL) を加え、110℃で 40 時間加熱還流した。
15 冷却後、反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で
洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残さをシリカゲルカラムク

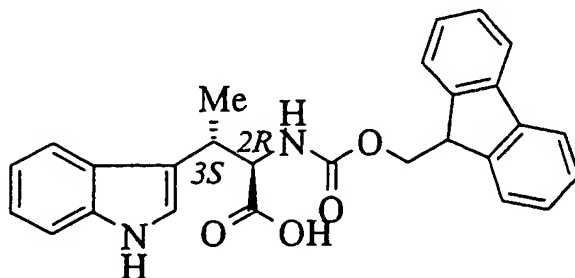
ロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル/ヘキサン＝1：1～酢酸エチル/エタノール＝20：1）で精製し、標題化合物（2.9 g，収率 100％）を非晶状粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.6 (1H, m), 4.2 (1H, m),
5 4.4 (1H, m), 4.8 (1H, m), 5.4 (1H, m), 6.97 (1H, m), 7.15 - 7.77 (13H, m), 8.0 (1H, s).

以下の参考例 10～11 に記載の化合物は参考例 9 と同様にして合成した。

参考例 10

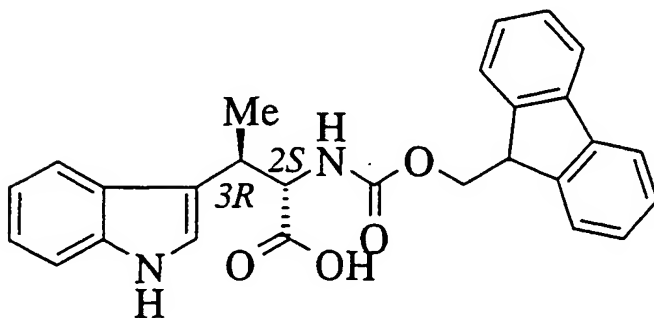
(2R, 3S)-2-[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ]-3-(1H-
10 インドール-3-イル) ブタン酸



MASS (APCIMASS), m/z 441 [(M+H)⁺].

参考例 11

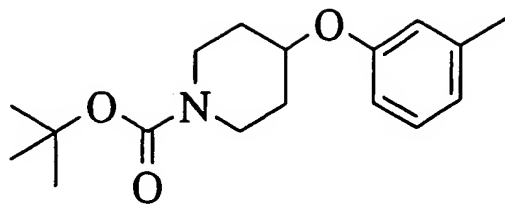
(2S, 3R)-2-[[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ) カルボニル] アミノ]-3-(1H-
15 インドール-3-イル) ブタン酸



MASS (APCIMASS), m/z 441 [(M+H)⁺].

参考例 12

t e r t -ブチル 4-(3-メチルフェノキシ)-1-ピペリジンカルボ
20 キシラート



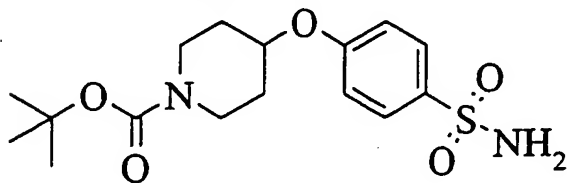
水素化ナトリウム、60%油状物 (0.8 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 懸濁液に3-メチルフェノール (2.16 g) を室温で加え、15分間攪拌した。反応混合物にtert-ブチル 4-[(メチルスルホニル) オキシ] -1-ピペリジンカルボキシレート (6.15 g) を室温で加え、80℃で810時間加熱攪拌した。冷却後、反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄、乾燥後、溶媒を留去した。残さをアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル = 30:1~10:1) で精製し標題化合物 (1.07 g, 収率 18%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.67 - 1.98 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.27 - 3.39 (2H, m), 3.64 - 3.76 (2H, m), 4.49 (1H, sept, J = 3.6 Hz), 6.70 - 6.79 (2H, m), 7.12 - 7.20 (2H, m).

以下の参考例 13 に記載の化合物は参考例 12 と同様にして合成した。

参考例 13

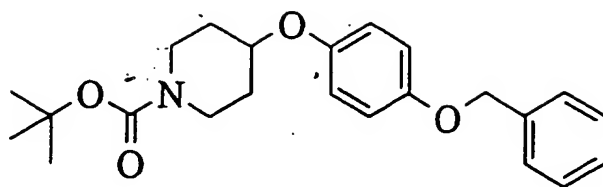
tert-ブチル 4-[4-(アミノスルホニル) フェノキシ] -1-ピペリジンカルボキシレート



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.72 - 1.95 (4H, m), 3.31 - 3.43 (2H, m), 3.62 - 3.75 (2H, m), 4.57 (1H, sept, J = 3.4 Hz), 4.92 (2H, s), 6.98 (2H, dd, J = 2.0, 6.9 Hz), 7.86 (2H, dd, J = 2.1, 6.9 Hz).

参考例 14

tert-ブチル 4-[4-(ベンジルオキシ) フェノキシ] -1-ピペリジンカルボキシレート

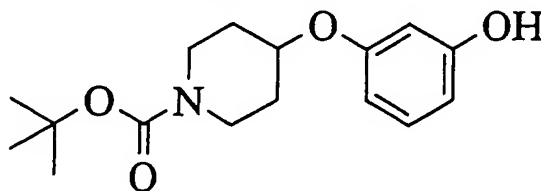


4-(ベンジルオキシ)フェノール (6.01g)、tert-ブチル 4-[(メチルスルホニル) オキシ] -1-ピペリジンカルボキシレート (7.25 g)、トリフェニルホスフィン (11.8 g) の THF (100 mL) 溶液にジエチルアゾジカルボキシレート、40%トルエン溶液 (17.0 g) を室温に加え、12 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 規定水酸化ナトリウム水で洗浄、乾燥した後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=4:1~2:1~1:1) で精製し標題化合物 (6.83 g, 収率 59%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 1.60 - 1.96 (4H, m), 3.22 - 3.35 (2H, m), 3.65 - 3.76 (2H, m), 4.32 (1H, sept, J = 3.6 Hz), 5.01 (2H, s), 6.73 - 6.93 (4H, m), 7.31 - 7.42 (5H, m).

参考例 15

tert-ブチル 4-[3-(ベンゾイルオキシ) フェノキシ] -1-ピペリジンカルボキシレート



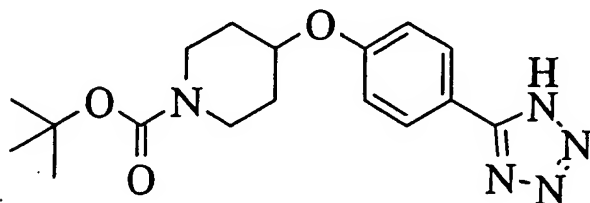
3-(ベンゾイルオキシ)フェノール (4.28 g)、tert-ブチル 4-[(メチルスルホニル) オキシ] -1-ピペリジンカルボキシレート (4.83 g)、トリフェニルホスフィン (7.87 g) の THF (75 mL) 溶液にジエチルアゾジカルボキシレート、40%トルエン溶液 (11.3 g) を室温に加え、12 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 2 規定水酸化ナトリウム水で洗浄、乾燥した後、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=10:1~5:1~2:1) で精製した。

得られた残さのメタノール溶液 (35 mL) に 2 規定水酸化ナトリウム水 (10 mL) を室温で加え、10 時間攪拌した。反応混合物を 1 規定塩酸水 (20 mL) で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を留去して、標題化合物 (1.80 g, 収率 37%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.41 (9H, s), 1.42 - 1.59 (2H, m), 1.80 - 1.91 (2H, m), 3.12 - 3.24 (2H, m), 3.58 - 3.71 (2H, m), 4.45 (1H, sept, $J = 4.2$ Hz), 6.32 - 6.39 (3H, m), 6.98 - 7.07 (1H, m), 9.31 (1H, s).

参考例 16

- tert-ブチル 4-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]
10 -1-ピペリジンカルボキシラート

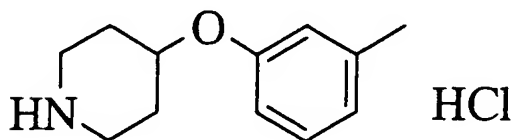


- tert-ブチル 4-(4-シアノフェノキシ)-1-ピペリジンカル
ボキシラート (3.02 g)、アジ化ナトリウム (1.30 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に、塩化アンモニウム (1.07 g) を室温で加え、125℃
15 で 2 日間攪拌した。冷却後、反応混合物を水にあげ、1 規定塩酸水で pH を 5 に調整した。生じた沈殿をろ取した後、酢酸エチル/ヘキサンで洗浄、乾燥して標題化合物 (3.03 g, 収率 87%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.51 (9H, s), 1.71 - 2.00 (4H, m), 3.36 - 3.48 (2H, m), 3.64 - 3.75 (2H, m), 4.50 - 4.62 (1H, m), 6.32 - 6.39 (3H, m), 7.01
20 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

参考例 17

4-(3-メチルフェノキシ)ピペリジン・塩酸塩



tert-ブチル 4-(3-メチルフェノキシ)-1-ピペリジンカル

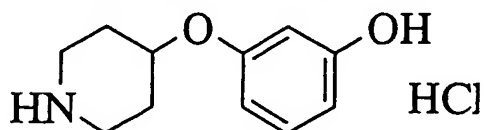
ボキシラート (1.07 g) のメタノール (15 mL) 溶液に濃塩酸 (1.0 mL) を室温で加え、60℃で1.5時間攪拌した。冷却後、溶媒を留去した。得られた残さをメタノール/ジエチルエーテルで洗浄、乾燥して標題化合物 (0.74 g, 収率 88%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.78 - 1.90 (2H, m), 2.06 - 2.13 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.00 - 3.10 (2H, m), 3.18 - 3.24 (2H, m), 4.62 (1H, sept, J = 2.4 Hz), 6.75 - 6.81 (3H, m), 7.16 (1H, t, J = 5.4 Hz), 9.09 (2H, s).

以下の参考例 18~21 に記載の化合物は参考例 17 と同様にして合成した。

参考例 18

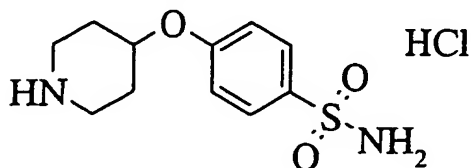
- 10 3 - (4-ピペリジニルオキシ) フェノール・塩酸塩



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.72 - 1.91 (2H, m), 2.00 - 2.14 (2H, m), 3.04 - 3.20 (4H, m), 4.56 (1H, sept, J = 3.2 Hz), 6.37 - 6.43 (3H, m), 7.05 (1H, t, J = 8.6 Hz), 8.98 (2H, s), 9.44 (1H, s).

- 15 参考例 19

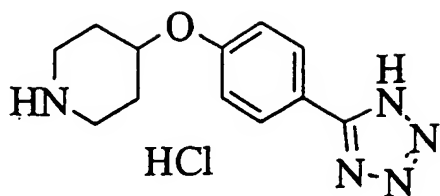
4 - (4-ピペリジニルオキシ) ベンゼンスルホンアミド・塩酸塩



- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.80 - 1.96 (2H, m), 2.08 - 2.20 (2H, m), 3.02 - 3.30 (4H, m), 4.78 (1H, sept, J = 3.6 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.25 (2H, s), 7.76 (2H, d, J = 8.8 Hz), 9.21 (2H, s).

参考例 20

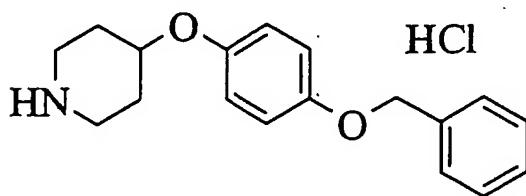
4 - [4 - (1H-テトラゾール-5-イル) フェノキシ] ピペリジン・塩酸塩



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.82 - 2.00 (2H, m), 2.14 - 2.23 (2H, m), 3.10 - 3.25 (4H, m), 4.81 (1H, sept, $J = 3.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.05 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.09 (2H, s).

5 参考例 21

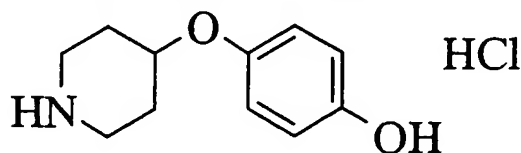
4 - [4 - (ベンジルオキシ) フェノキシ] ピペリジン・塩酸塩



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.74 - 1.92 (2H, m), 2.03 - 2.15 (2H, m), 2.99 - 3.11 (2H, m), 3.14 - 3.34 (2H, m), 4.51 (1H, sept, $J = 3.4$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.93 (4H, s), 7.30 - 7.46 (5H, m), 9.08 (2H, s).

参考例 22

4 - (4 - ピペリジニルオキシ) フェノール・塩酸塩

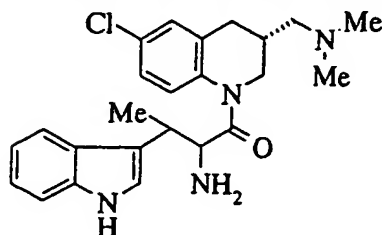


4 - [4 - (ベンジルオキシ) フェノキシ] ピペリジン・塩酸塩 (3.90 g) のメタノール (40 mL) 溶液に 10%, パラジウム-炭素 (0.4 g) を室温に加え、水素雰囲気下室温で 16 時間攪拌した。不溶物をろ去した後、溶媒を留去した。得られた残さをメタノール/ジエチルエーテルで洗浄、乾燥して標題化合物 (2.47 g, 収率 88%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.74 - 1.88 (2H, m), 2.02 - 2.10 (2H, m), 2.99 - 3.08 (2H, m), 3.16 - 3.24 (2H, m), 4.42 (1H, sept, $J = 2.2$ Hz), 6.67 - 6.71 (2H, m), 6.78 - 6.82 (2H, m), 9.02 (3H, s).

実施例 1

(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン



- 5 (2RS, 3SR)-2-[(9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ
-3-(1H-インドール-3-イル)ブタン酸 (2.6 g) および DMF (0.06 mL) の
THF (60 mL) 溶液にオキサリルクロリド (0.63 mL) の THF (5 mL) 溶液を 0℃
で滴下した。反応液を 0℃で 30 分間攪拌後濃縮し、残さに THF 30 mL を加え
て再度濃縮した。残さを THF (30 mL) に溶解し、1-[(3S)-6-クロロ-1,2,3,4-
10 テトラヒドロキノリン-3-イル]-N,N-ジメチルメタンアミン (0.90 g)、硫酸
水素テトラブチルアンモニウム (0.04 g) および水酸化ナトリウム (粉末、
0.34 g) の THF (10 mL) 溶液に 0℃で滴下した。この溶液を 0℃で 30 分間攪
拌後、室温でさらに 2 時間攪拌し、反応液を氷水 (100 mL) に加え、酢酸エ
チル (100 mL x2) で抽出した。有機層を水 (100 mL x2)、飽和食塩水 (100
15 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラ
ムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)およびシリカゲルカラムクロ
マトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル, 酢酸エチル-メタノール=20:1 ~
10:1) で精製した。得られた淡黄色アモルファスをメタノール (20 mL) に溶
解し、ピペリジン (0.2 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮
20 し、残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキ
サン=1:1~酢酸エチル/エタノール=20:1) で精製し、標題化合物 (0.83
g, 収率 49%) を非晶状粉末として得た。

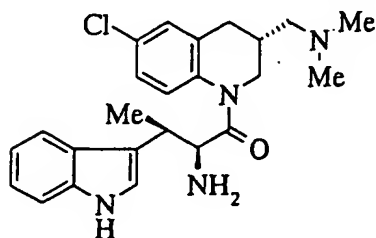
IR(KBr) 2971, 1644, 1487, 743 cm^{-1}

MASS (FABMASS), m/z 425 $[(M+H)^+]$.

- 25 以下の実施例 2~4 に記載の化合物は実施例 1 と同様に合成した。

実施例 2

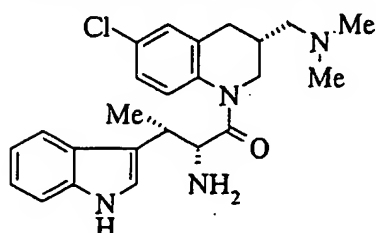
(2S, 3R)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン



IR(KBr) 2969, 1645, 1487, 741 cm^{-1}

5 実施例 3

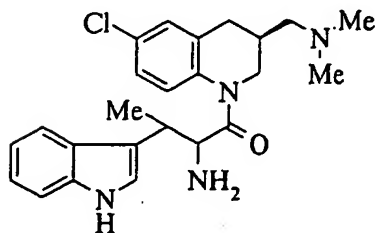
(2R, 3S)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン



IR(KBr) 2971, 1645, 1487, 741 cm^{-1}

10 実施例 4

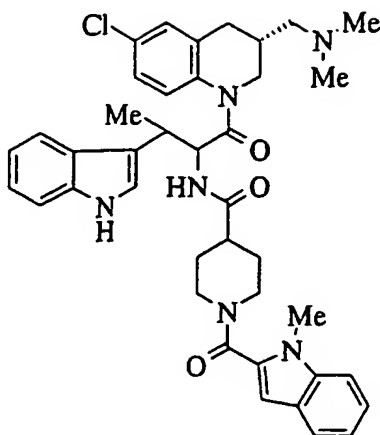
(2RS, 3SR)-1-((3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン



IR(KBr) 2971, 1651, 1487, 741 cm^{-1}

15 実施例 5

N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピ
ル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボ
キサミド



- (2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-プタンアミン (0.20 g), 1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジン
- 5 ンカルボン酸 (0.15 g) および HOBt (0.08 g) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に WSC (0.10 g) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液を 10 %炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) にあけ、酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。抽出液を水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、乾燥 (MgSO₄) した。減圧下溶媒を留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒;
- 10 酢酸エチル/ヘキサン=1:1~酢酸エチル/エタノール=20:1) で精製して淡黄色アモルファスを得た。これをジイソプロピルエーテルで洗浄し、題記化合物として淡黄色非晶状粉末を得た (0.21g, 収率 64%)。

IR(KBr) 3287, 2940, 1628, 741 cm⁻¹

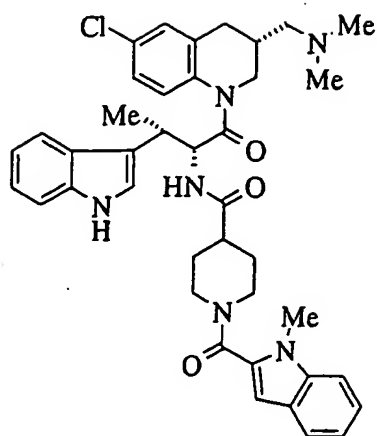
MASS (FABMASS), m/z 693 [(M+H)⁺].

- 15 以下の実施例 6~8 に記載の化合物は実施例 5 と同様にして合成した。

実施例 6

N-[(1R, 2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボ

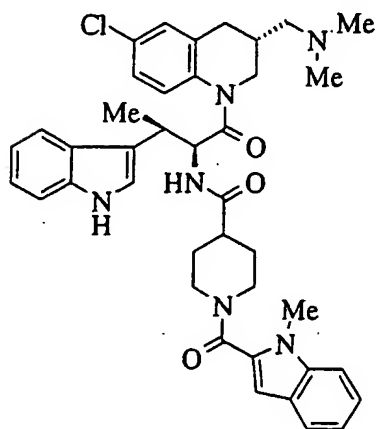
20 キサミド



IR(KBr) 3297, 2940, 1624, 1489, 1458, 741 cm^{-1}

実施例 7

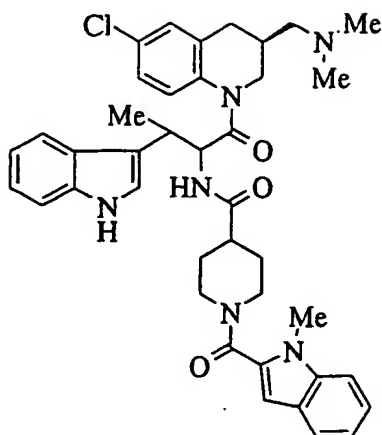
5 N-[(1S, 2R)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2938, 1624, 1489, 1458, 741 cm^{-1}

10 実施例 8

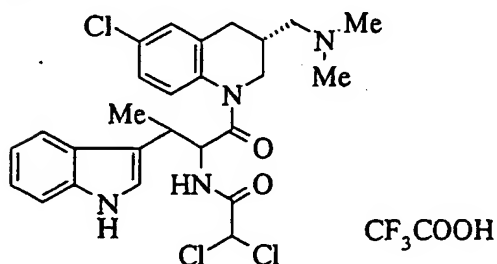
N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 3303, 2942, 1628, 1487, 741 cm^{-1}

実施例 9

2, 2-ジクロロ-N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩



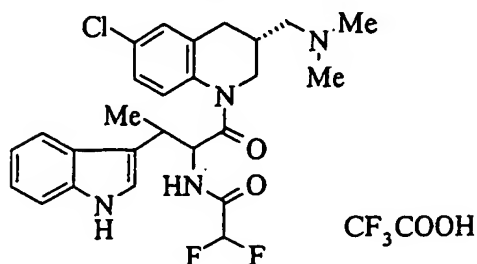
(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン (30 mg)、2, 2-ジクロロ酢酸 (11 mg) および HOAt (11 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に WSC (13 mg) を加え、室温で 16 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に水およびジクロロメタンを加え、激しく振とうした。静置した後、有機層を取り出し、減圧下溶媒を留去した。残渣を HPLC (移動相; 水 (0.03%トリフルオロ酢酸含) / アセトニトリル (0.03%トリフルオロ酢酸含) = 9 : 1 ~ 1 : 9) で精製して、題記化合物を無色アモルファスとして得た (22 mg, 収率 48%)。

MASS (APCIMASS), m/z 535 $[(M+H)^+]$.

以下の実施例 10~40 に記載の化合物は実施例 9 と同様にして合成した。

実施例 10

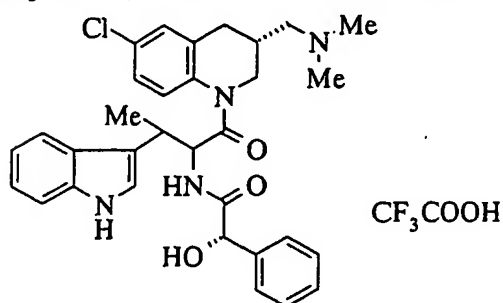
N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2,2-ジフルオロアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩



5 MASS (APCIMASS), m/z 503 $[(M+H)^+]$.

実施例 11

(2S)-N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-ヒドロキシ-2-フェニルエタンアミド・トリフルオロ酢酸塩



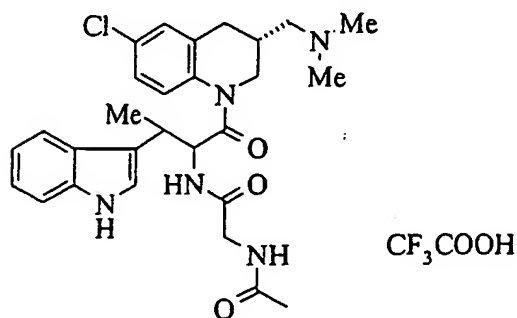
10

MASS (APCIMASS), m/z 559 $[(M+H)^+]$.

実施例 12

2-(アセチルアミノ)-N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-2-イル)プロピルアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

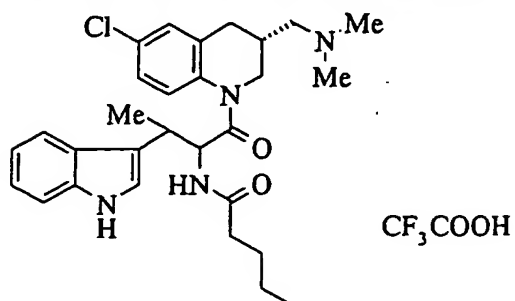
15



MASS (APCIMASS), m/z 524 $[(M+H)^+]$.

実施例 13

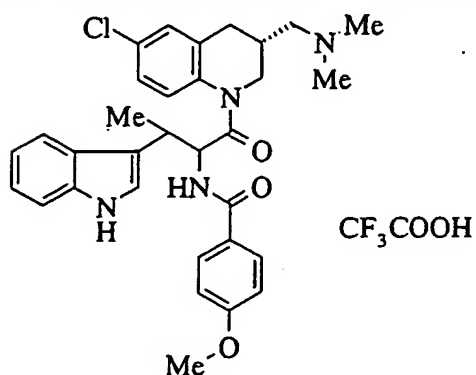
N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]ペンタンアミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 509 $[(M+H)^+]$.

実施例 14

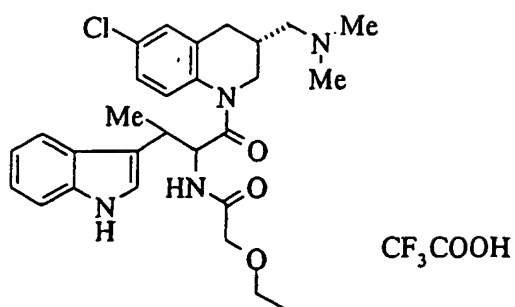
N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-メトキシベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 559 $[(M+H)^+]$.

実施例 15

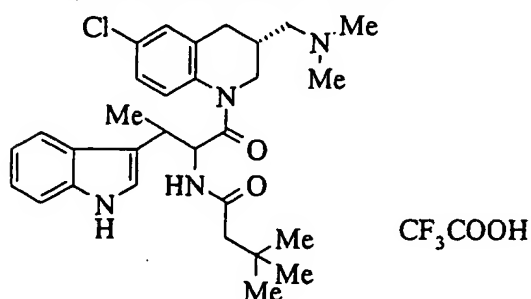
N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-エトキシアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 511 [(M+H)⁺].

実施例 16

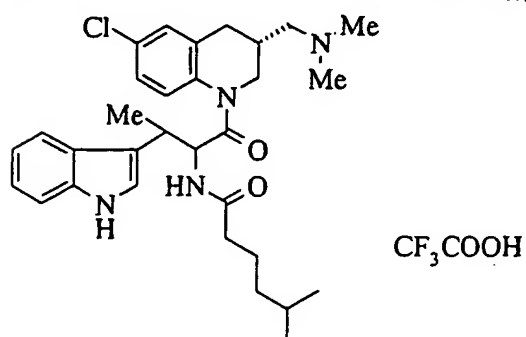
- 5 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3,3-ジメチルブタンアミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 523 [(M+H)⁺].

実施例 17

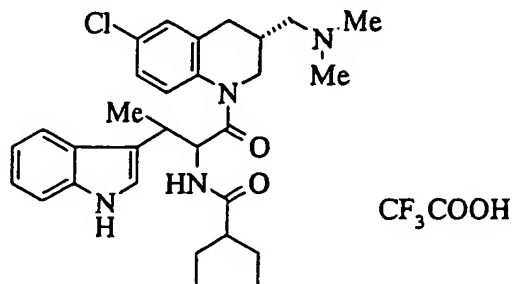
- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-5-メチルヘキサンアミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 537 [(M+H)⁺].

- 15 実施例 18

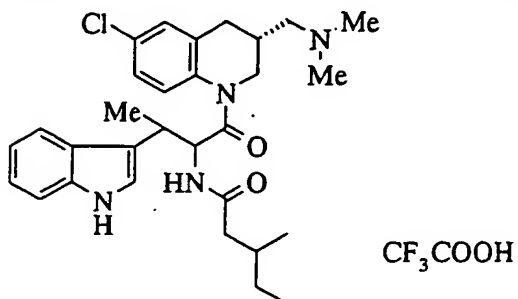
N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-エチルプタンアミド・トリフルオロ酢酸塩



5 MASS (APCIMASS), m/z 523 $[(M+H)^+]$.

実施例 19

N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3-メチルペンタンアミド・トリフルオロ酢酸塩



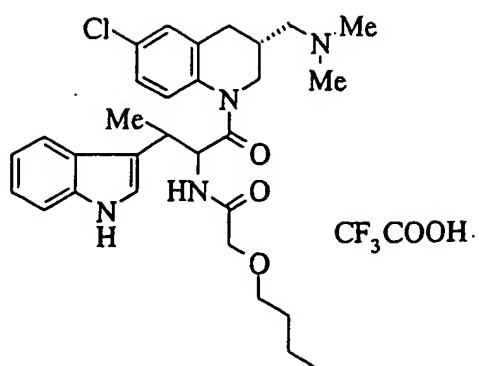
10

MASS (APCIMASS), m/z 523 $[(M+H)^+]$.

実施例 20

2-ブトキシ-N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩

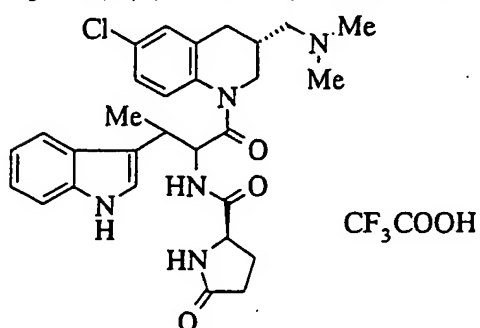
15



MASS (APCIMASS), m/z 539 $[(M+H)^+]$.

実施例 21

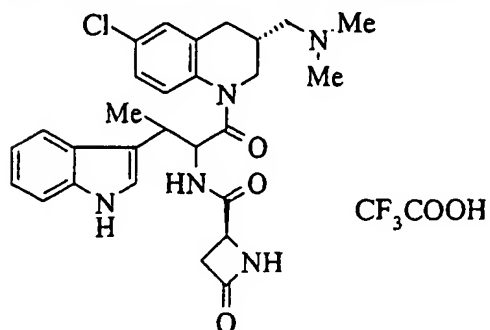
- 5 (2R)-N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-5-オキソ-2-ピロリジincarボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 536 $[(M+H)^+]$.

実施例 22

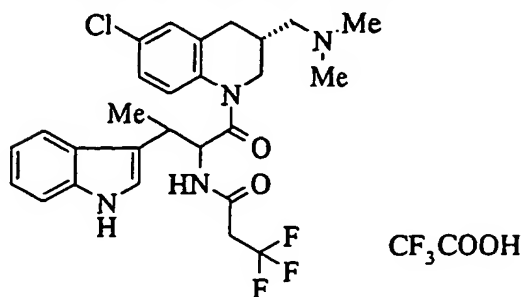
- 10 (2S)-N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-オキソ-2-アゼチジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 522 $[(M+H)^+]$.

実施例 23

N-[(1RS, 2SR)-1-[((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド・トリフルオロ酢酸塩

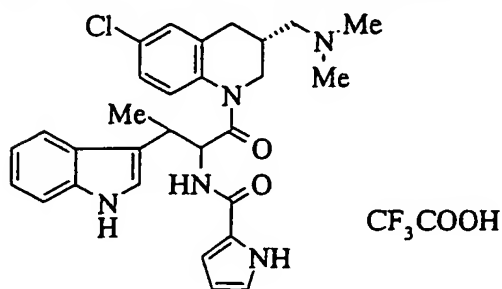


5

MASS (APCIMASS), m/z 535 $[(M+H)^+]$.

実施例 24

N-[(1RS, 2SR)-1-[((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1H-ピロール-2-カルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



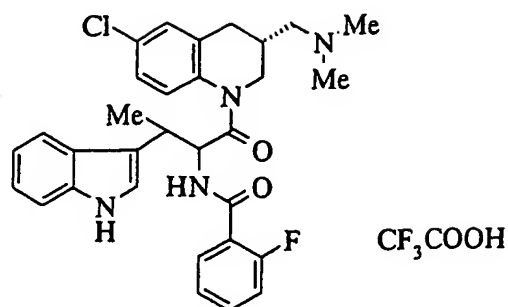
10

MASS (APCIMASS), m/z 518 $[(M+H)^+]$.

実施例 25

N-[(1RS, 2SR)-1-[((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-フルオロベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

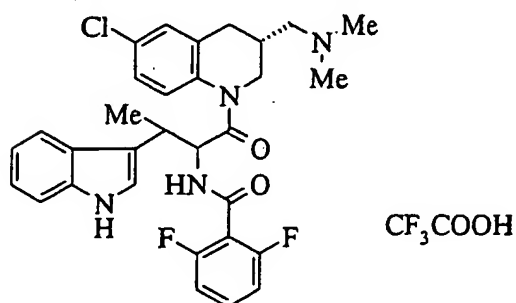
15



MASS (APCIMASS), m/z 547 [(M+H)⁺].

実施例 26

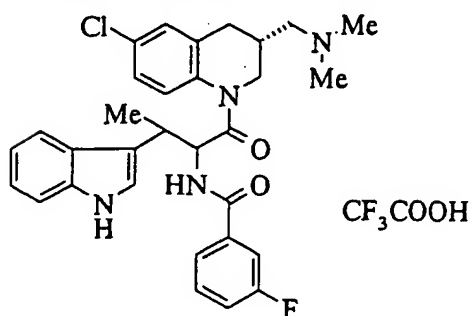
- 5 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2,6-ジフルオロベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 565 [(M+H)⁺].

実施例 27

- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3-フルオロベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩

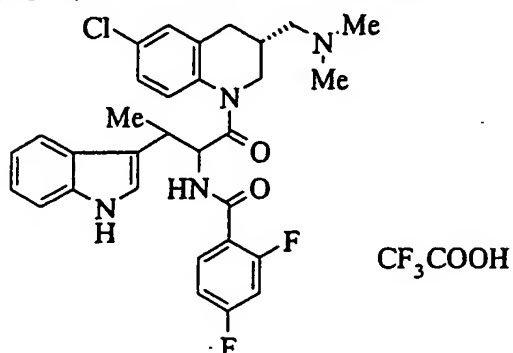


MASS (APCIMASS), m/z 547 [(M+H)⁺].

15 実施例 28

- N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒド

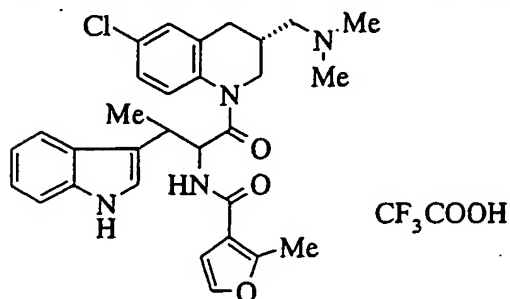
ロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2,4-ジフルオロベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 565 $[(M+H)^+]$.

5 実施例 29

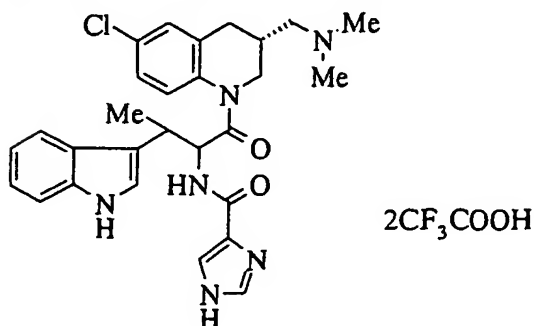
N-[(1RS, 2SR)-1-(((3R)-6-chloro-3-((dimethylamino)methyl)-3,4-dihydro-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-メチル-3-フラアミド・トリフルオロ酢酸塩



10 MASS (APCIMASS), m/z 533 $[(M+H)^+]$.

実施例 30

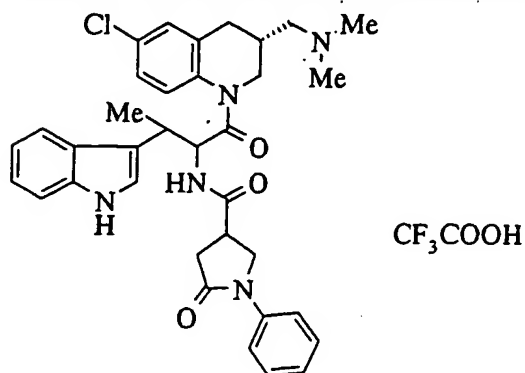
N-[(1RS, 2SR)-1-(((3R)-6-chloro-3-((dimethylamino)methyl)-3,4-dihydro-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 519 $[(M+H)^+]$.

実施例 31

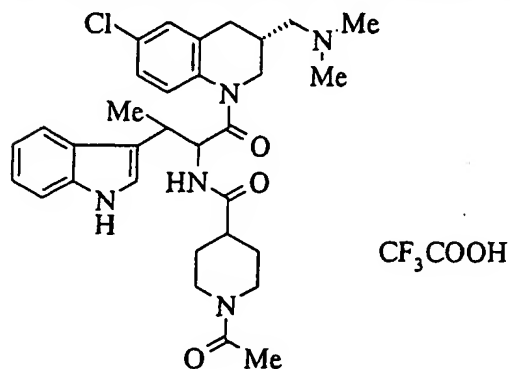
- 5 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-5-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 612 $[(M+H)^+]$.

実施例 32

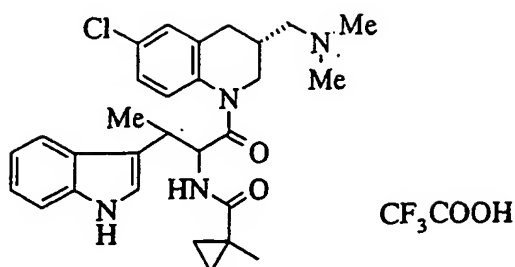
- 10 1-アセチル-N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 578 $[(M+H)^+]$.

実施例 33

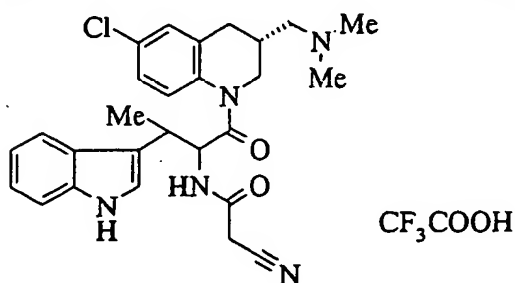
- 15 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-メチルシクロプロパンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 507 $[(M+H)^+]$.

実施例 34

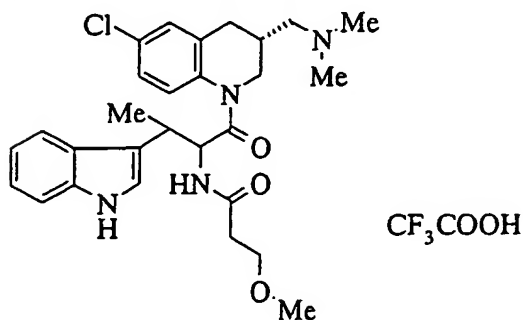
5 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-シアノアセトアミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 492 $[(M+H)^+]$.

実施例 35

10 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3-メトキシプロパンアミド・トリフルオロ酢酸塩

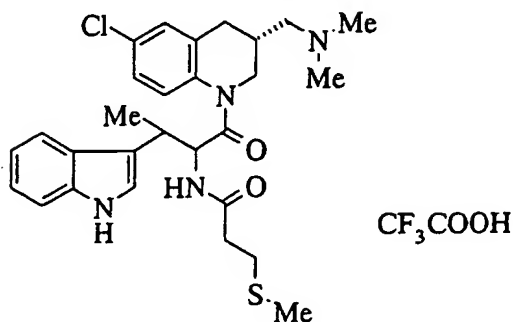


MASS (APCIMASS), m/z 511 $[(M+H)^+]$.

15 実施例 36

N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]

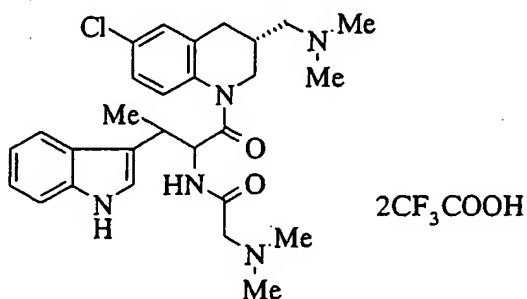
ル]-3-(メチルチオ)プロパンアミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 527 $[(M+H)^+]$.

実施例 37

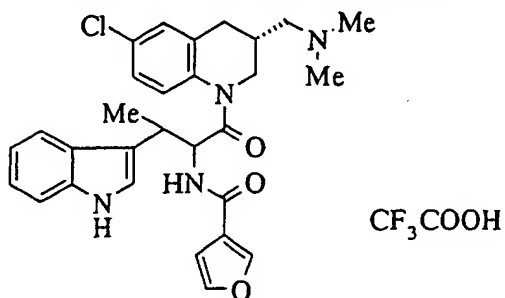
- 5 N-[(1R,2S)-1-(((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 510 $[(M+H)^+]$.

10 実施例 38

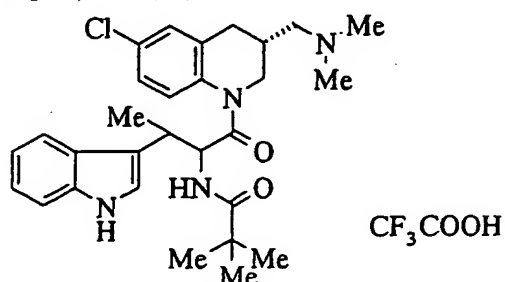
- N-[(1R,2S)-1-(((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-3-フラアミド・トリフルオロ酢酸塩



- 15 MASS (APCIMASS), m/z 519 $[(M+H)^+]$.

実施例 39

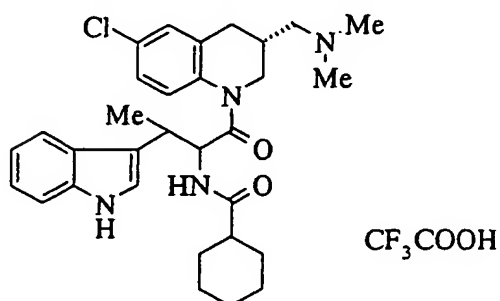
N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2,2-ジメチルプロパンアミド・トリフルオロ酢酸塩



5 MASS (APCIMASS), m/z 509 $[(M+H)^+]$.

実施例 40

N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]シクロヘキサンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



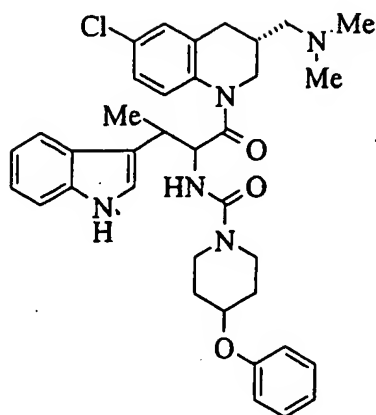
10

MASS (APCIMASS), m/z 535 $[(M+H)^+]$.

実施例 41

N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-

15 フェノキシ-1-ピペリジincarboxamide



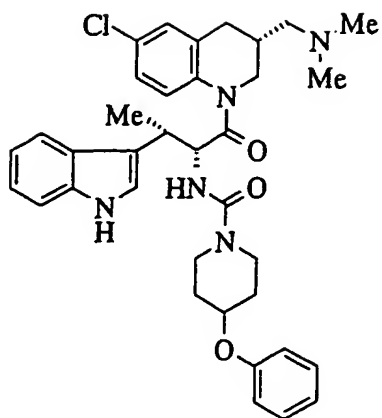
(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン (0.20 g) とジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、氷冷下炭酸 N,N'-ジスクシンイミジル (0.18 g) を添加し、30 分間攪拌した。この溶液に 4-フェノキシピペリジン 塩酸塩 (0.15 g) とジイソプロピルエチルアミン (0.25 mL) のアセトニトリル (2 mL) 懸濁液を氷冷下添加した。反応溶液を室温で 16 時間攪拌し、5% 炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL) に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水 (50 mL)、飽和食塩水 (50 mL) で洗浄後、乾燥 (MgSO₄) した。減圧下溶媒を留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:1~酢酸エチル/エタノール=20:1) で精製して無色アモルファスを得た。これをジイソプロピルエーテルで洗浄し、題記化合物として無色非晶状粉末を得た (0.18 g, 収率 61%)。

IR(KBr) 3299, 2934, 1626, 1489, 1229, 1040 cm⁻¹
 MASS (FABMASS), m/z 628 [(M+H)⁺].

以下の実施例 42~44 に記載の化合物は実施例 41 と同様にして合成した。

実施例 42

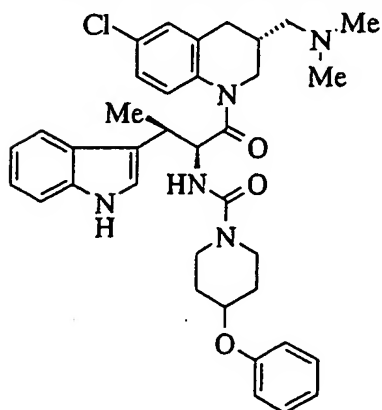
N-[(1R, 2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2938, 1628, 1489, 1229, 1040, 743, 694 cm^{-1}

実施例 43

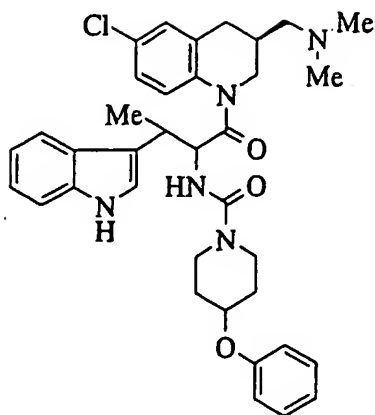
5 N-[(1S, 2R)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2932, 1626, 1489, 1229, 1040, 743, 694 cm^{-1}

実施例 44

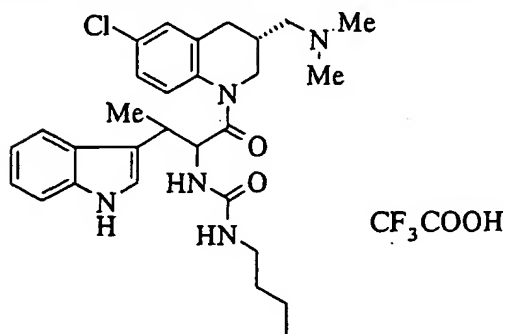
10 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2938, 1626, 1489, 1229, 743, 693 cm^{-1}

実施例 45

N-ブチル-N'-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]ウレア・トリフルオロ酢酸塩



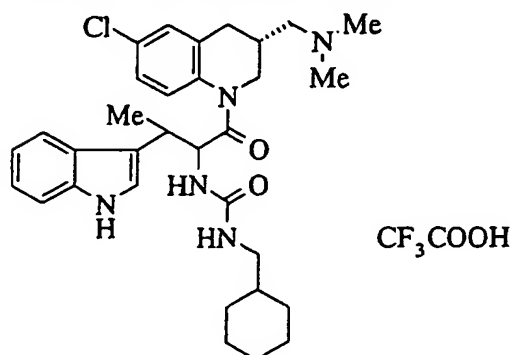
(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン (20 mg) とジイソプロピルエチルアミン (0.016 mL) のアセトニトリル (1.5 mL) 溶液に、氷冷下炭酸 N,N'-ジスクシンイミジル (13 mg) を添加し、60 分間攪拌した。この溶液にブチルアミン (4.1 mg) とジイソプロピルエチルアミン (0.016 mL) のアセトニトリル (0.5 mL) 溶液を氷冷下添加した。反応溶液を室温で10時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣に水およびジクロロメタンを加え、激しく振とうした。静置した後、有機層を取り出し、減圧下溶媒を留去した。残渣を HPLC (移動相; 水 (0.03%トリフルオロ酢酸含) / アセトニトリル (0.03%トリフルオロ酢酸含) = 9 : 1 ~ 1 : 9) で精製して、題記化合物を無色アモルファスとして得た (23.5 mg, 収率 78%)。

MASS (APCIMASS), m/z 525 $[(M+H)^+]$.

以下の実施例 46~116 に記載の化合物は実施例 45 と同様にして合成した。

実施例 46

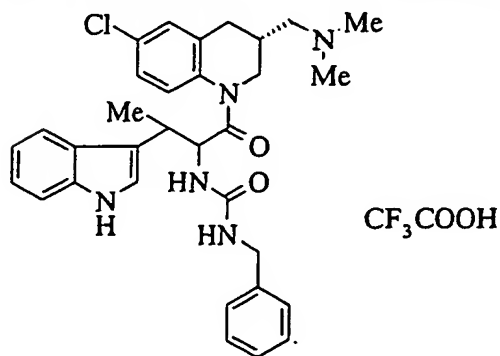
5 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(シクロヘキシルメチル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 564 $[(M+H)^+]$.

実施例 47

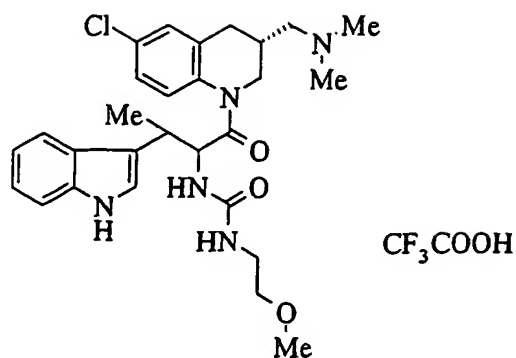
10 N-ベンジル-N'-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 558 $[(M+H)^+]$.

15 実施例 48

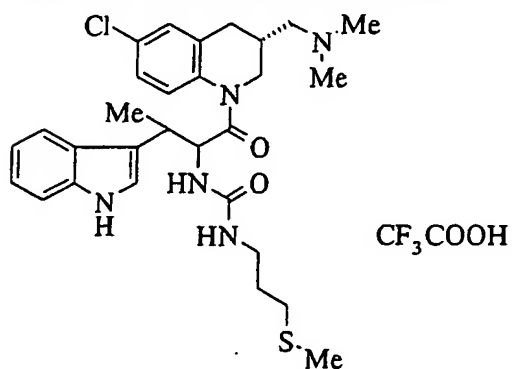
N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(2-メトキシエチル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 526 $[(M+H)^+]$.

実施例 49

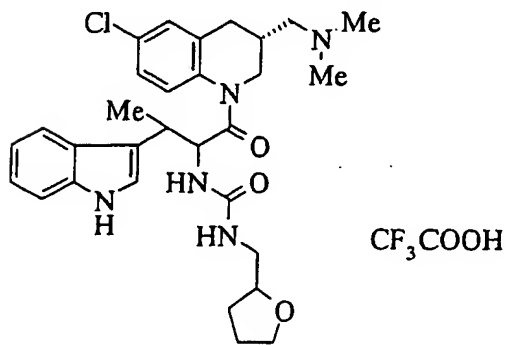
- 5 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[3-(メチルチオ)プロピル]ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 556 $[(M+H)^+]$.

実施例 50

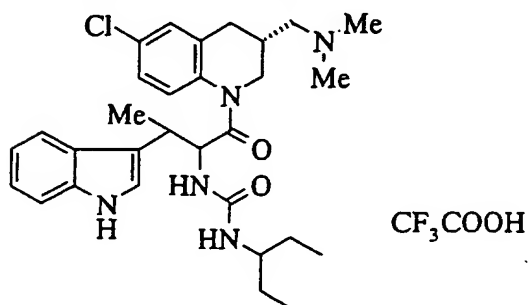
- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(テトラヒドロ-2-フランイルメチル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 552 $[(M+H)^+]$.

実施例 51

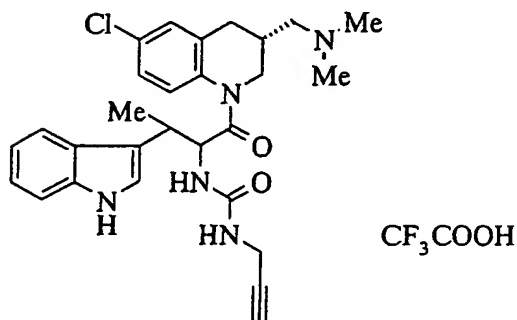
- 5 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(1-エチルプロピル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 538 $[(M+H)^+]$.

実施例 52

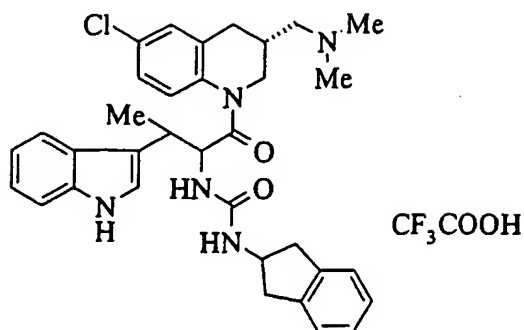
- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(2-プロピニル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 506 $[(M+H)^+]$.

実施例 53

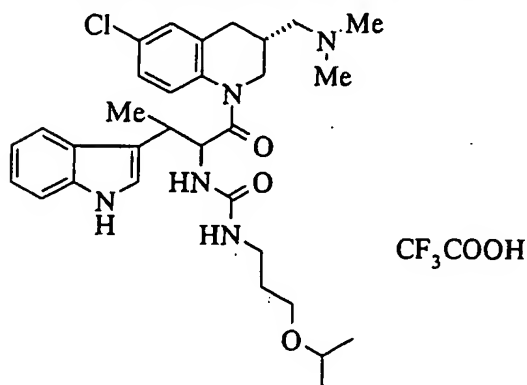
- 15 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 584 $[(M+H)^+]$.

実施例 54

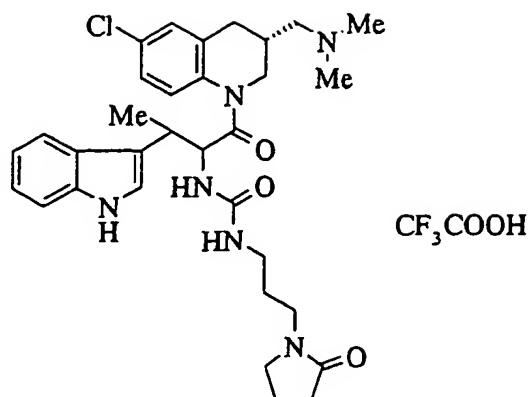
- 5 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(3-イソプロポキシプロピル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 568 $[(M+H)^+]$.

実施例 55

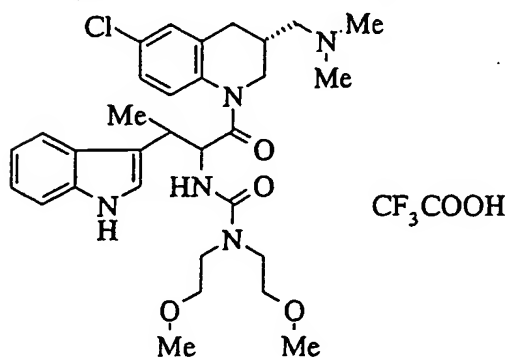
- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)プロピル]ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 593 $[(M+H)^+]$.

実施例 56

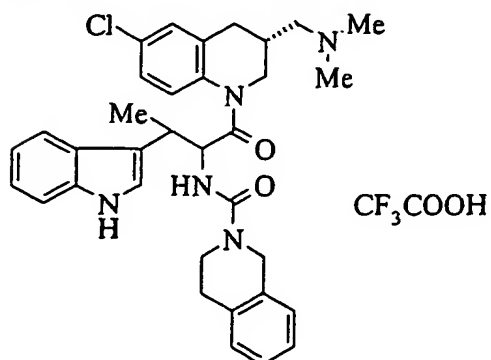
- 5 N' -[(1RS, 2SR) -1- [((3R) -6-クロロ-3- [(ジメチルアミノ) メチル] -3, 4-ジヒドロ-1 (2H) -キノリニル) カルボニル] -2- (1H-インドール-3-イル) プロピル] -N, N-ビス (2-メトキシエチル) ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 584 $[(M+H)^+]$.

実施例 57

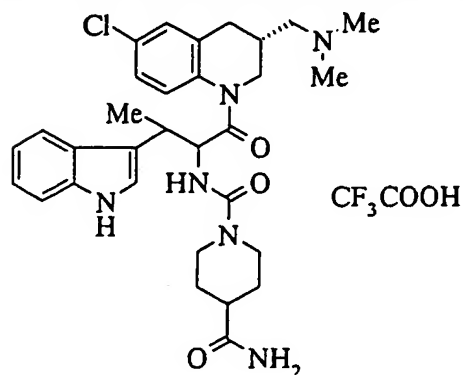
- 10 N -[(1RS, 2SR) -1- [((3R) -6-クロロ-3- [(ジメチルアミノ) メチル] -3, 4-ジヒドロ-1 (2H) -キノリニル) カルボニル] -2- (1H-インドール-3-イル) プロピル] -3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -イソキノリンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 584 $[(M+H)^+]$.

実施例 58

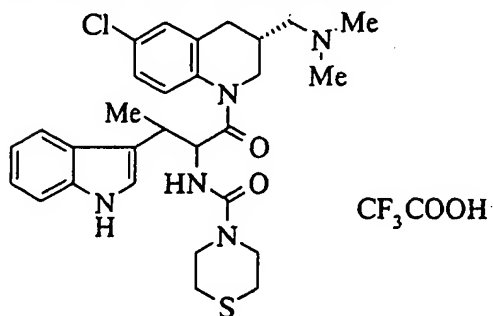
- 5 N'-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1,4-ピペリジンジカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 579 $[(M+H)^+]$.

実施例 59

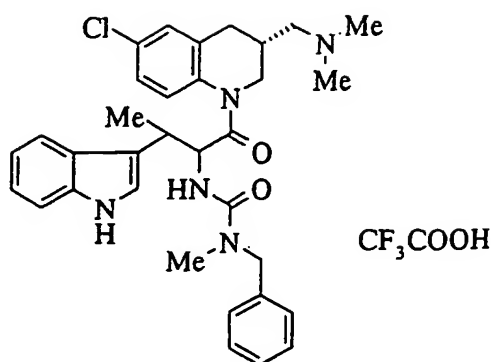
- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-チオモルフォリンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 554 $[(M+H)^+]$.

実施例 60

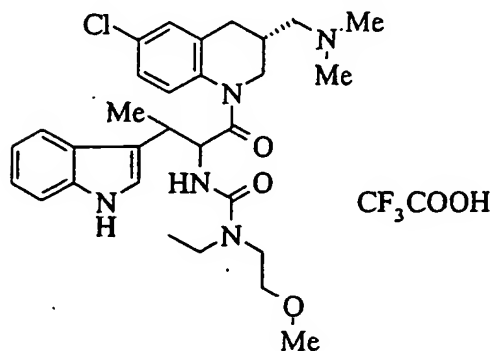
- 15 N-ベンジル-N'-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N-メチルウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 572 $[(M+H)^+]$.

実施例 61

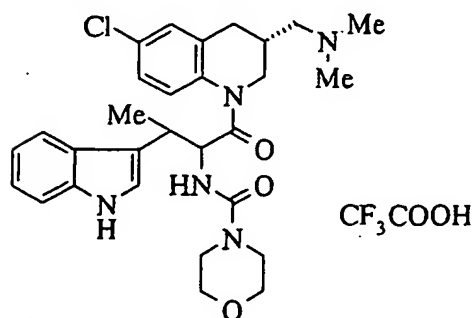
5 N' -[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N-エチル-N-(2-メトキシエチル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 554 $[(M+H)^+]$.

実施例 62

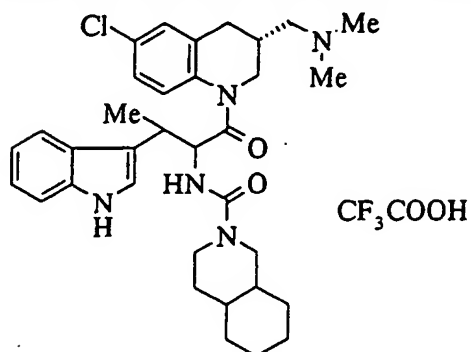
10 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-モルフォリンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 538 $[(M+H)^+]$.

実施例 63

N-[(1RS, 2SR)-1-[((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]オクタヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



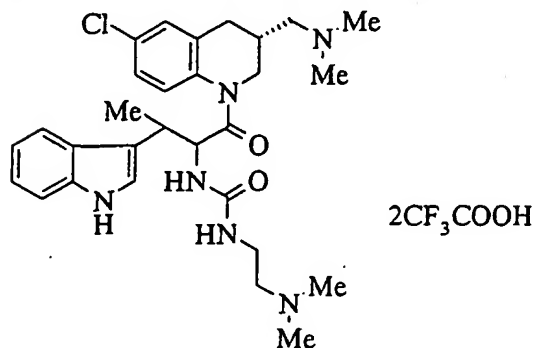
5

MASS (APCIMASS), m/z 590 $[(M+H)^+]$.

実施例 64

N-[(1RS, 2SR)-1-[((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩

10

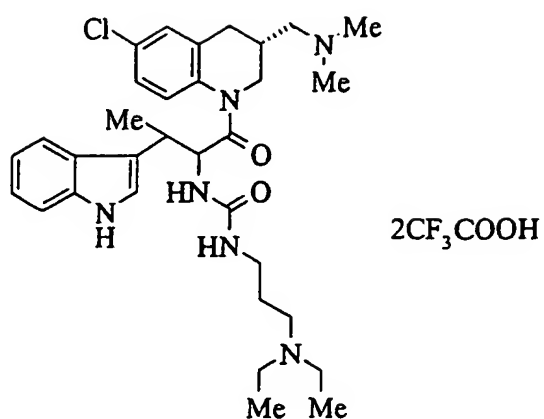


MASS (APCIMASS), m/z 539 $[(M+H)^+]$.

実施例 65

N-[(1RS, 2SR)-1-[((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[3-(ジエチルアミノ)プロピル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩

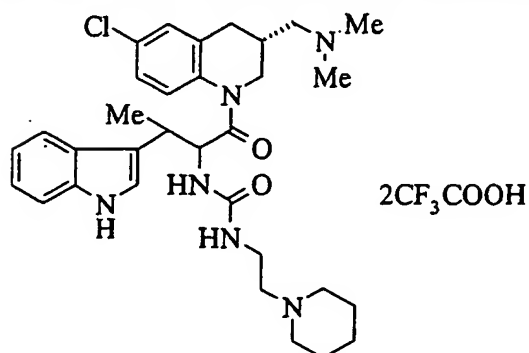
15



MASS (APCIMASS), m/z 581 [(M+H)⁺].

実施例 66

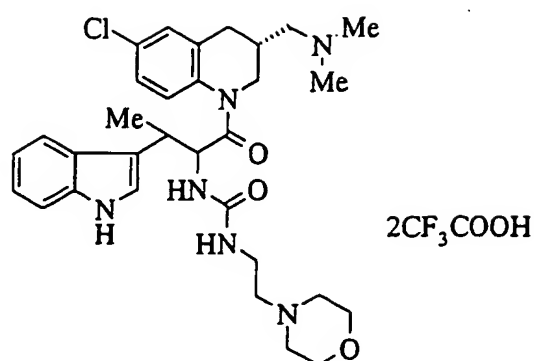
5 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[2-(1-ピペリジニル)エチル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 579 [(M+H)⁺].

実施例 67

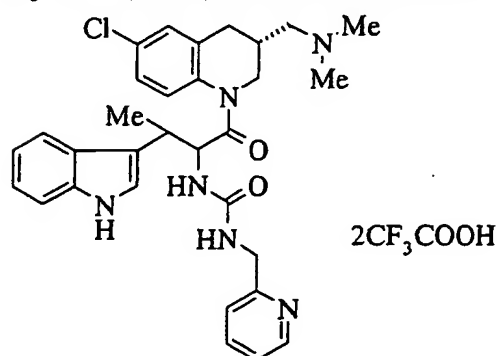
10 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[2-(4-モルフォリニル)エチル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 581 $[(M+H)^+]$.

実施例 68

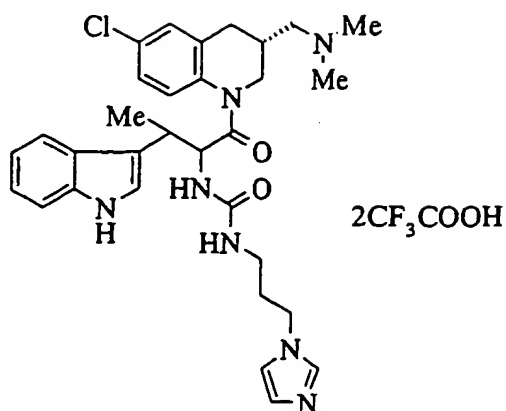
- 5 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(2-ピリジニルメチル)ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 559 $[(M+H)^+]$.

実施例 69

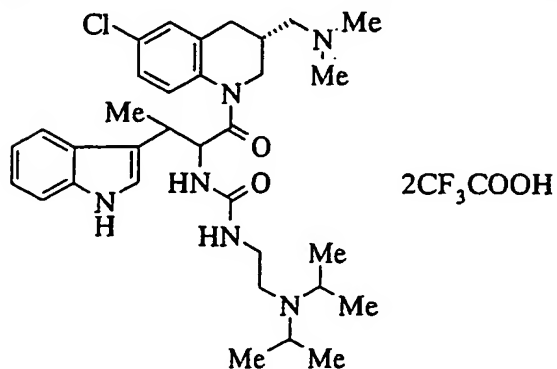
- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 576 [(M+H)⁺].

実施例 70

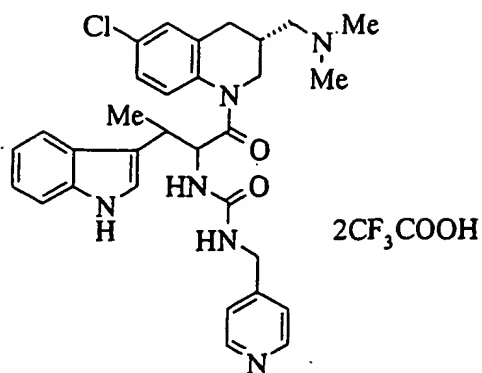
5 N-[(1R, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[2-(ジイソプロピルアミノ)エチル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 595 [(M+H)⁺].

実施例 71

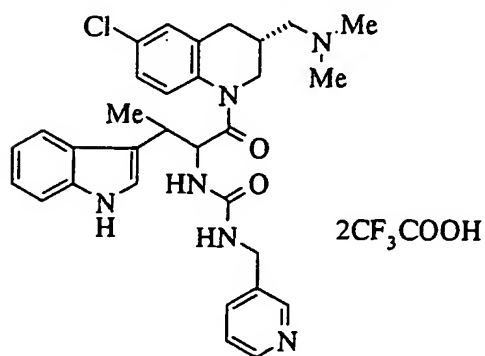
10 N-[(1R, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(4-ピリジニルメチル)ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 559 $[(M+H)^+]$.

実施例 72

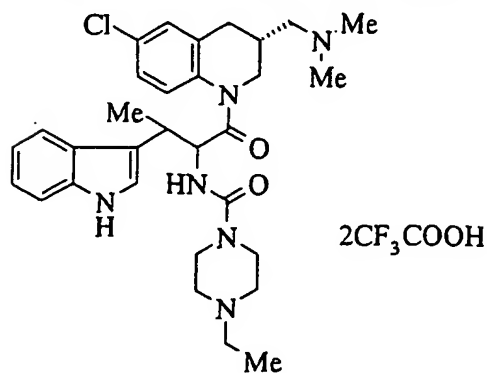
- 5 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(3-ピリジニルメチル)ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 559 $[(M+H)^+]$.

実施例 73

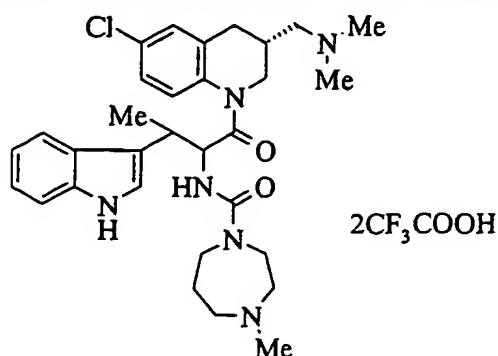
- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-エチル-1-ピペラジニルカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 565 $[(M+H)^+]$.

実施例 74

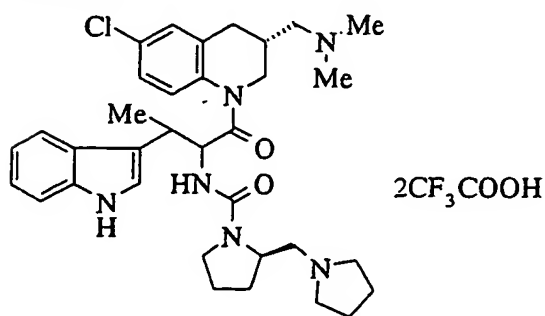
N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-
5 メチル-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 565 $[(M+H)^+]$.

実施例 75

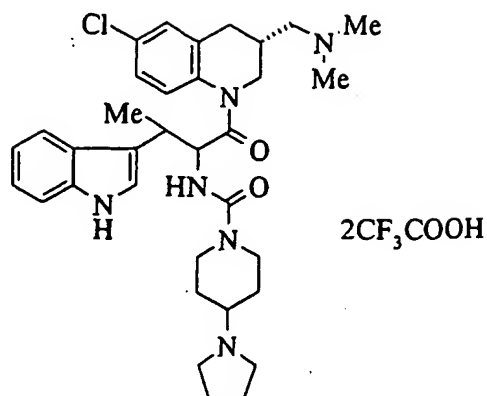
(2R)-N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-
10 ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-2-(1-ピロリジニルメチル)-1-ピロリジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 605 $[(M+H)^+]$.

15 実施例 76

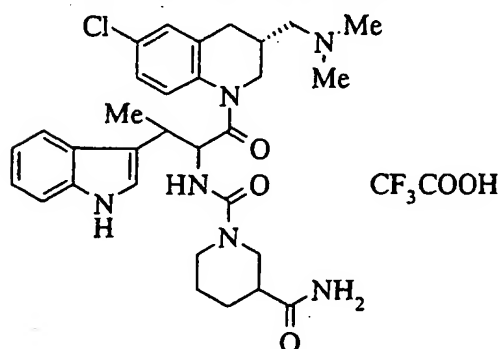
N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 605 $[(M+H)^+]$.

実施例 77

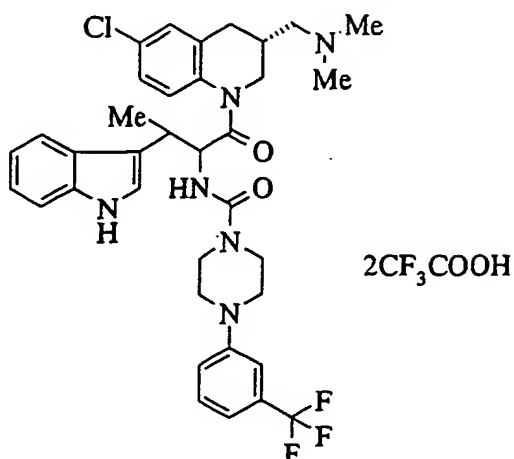
- 5 N'-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1,3-ピペリジンジカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 579 $[(M+H)^+]$.

実施例 78

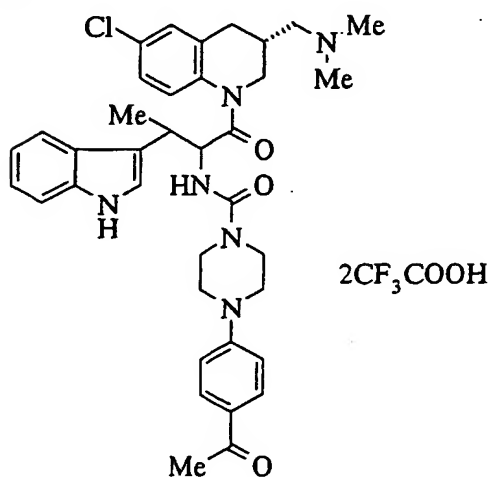
- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 681 [(M+H)⁺].

実施例 79

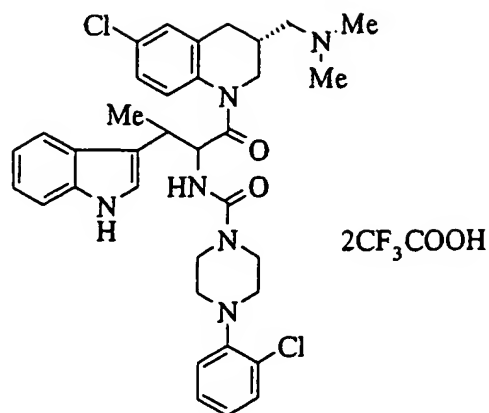
4-(4-アセチルフェニル)-N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルア
ミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インド
ール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジincarボキサミド・ジトリフルオロ酢酸
塩



MASS (APCIMASS), m/z 655 [(M+H)⁺].

10 実施例 80

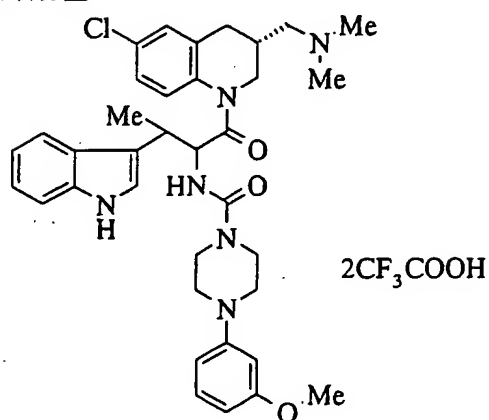
N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒド
ロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピ
ル]-4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジincarボキサミド・ジトリフルオロ酢
酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 647 [(M+H)⁺].

実施例 81

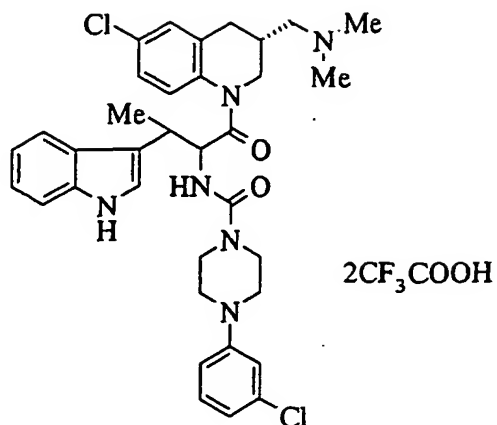
N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-メトキシフェニル)-1-ピペラジincarボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 643 [(M+H)⁺].

10 実施例 82

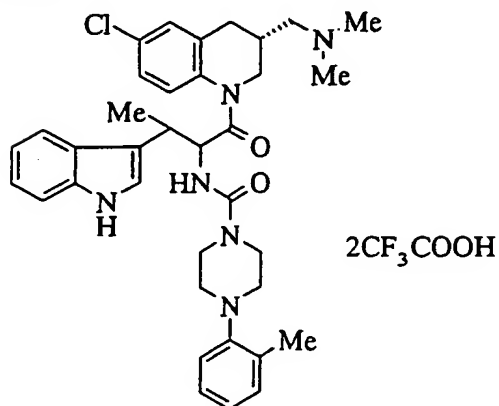
N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-クロロフェニル)-1-ピペラジincarボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 647 $[(M+H)^+]$.

実施例 83

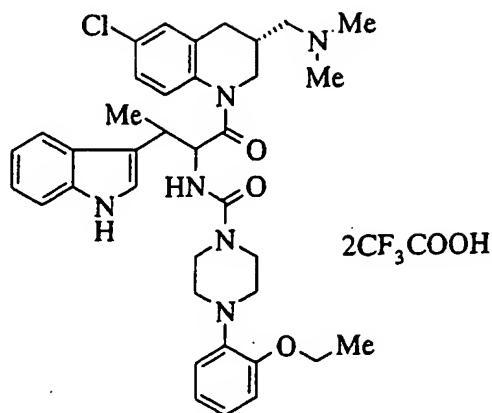
5 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-メチルフェニル)-1-ピペラジincarボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 627 $[(M+H)^+]$.

10 実施例 84

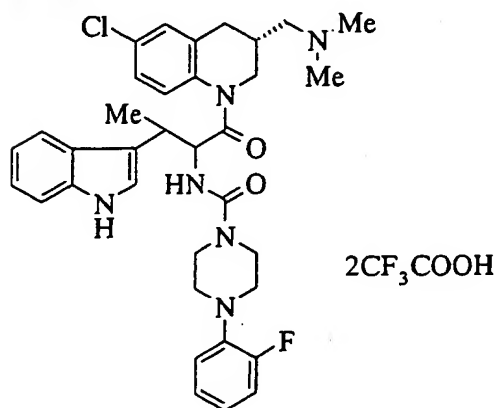
N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-エトキシフェニル)-1-ピペラジincarボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 657 [(M+H)⁺].

実施例 85

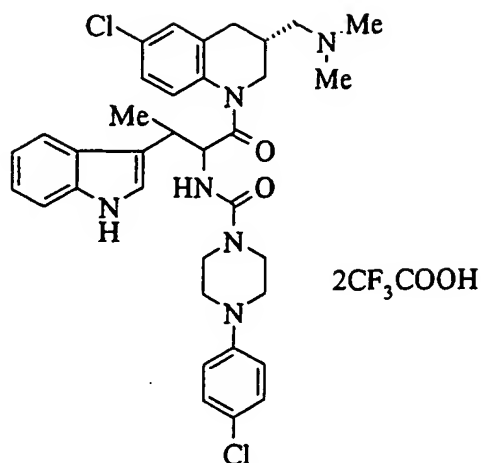
5 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペラジincarボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 631 [(M+H)⁺].

10 実施例 86

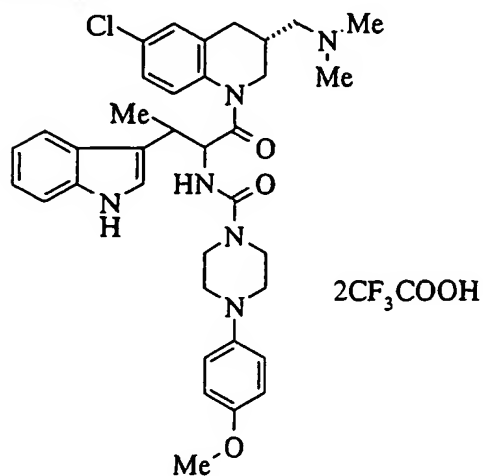
N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジincarボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 647 [(M+H)⁺].

実施例 87

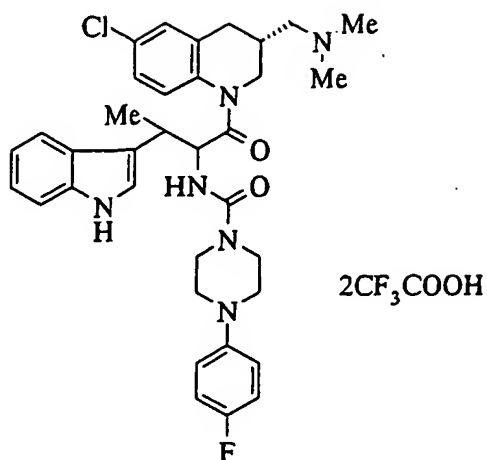
5 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-メトキシフェニル)-1-ピペラジincarボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 643 [(M+H)⁺].

10 実施例 88

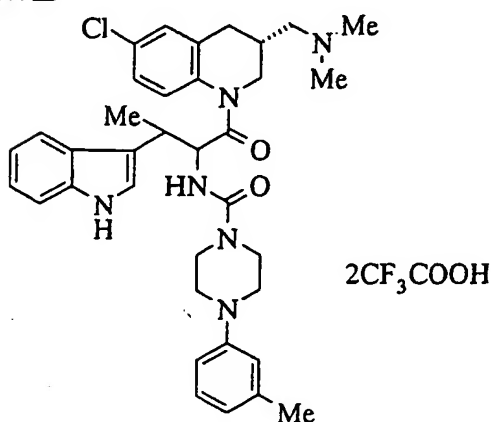
N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジincarボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 631 [(M+H)⁺].

実施例 89

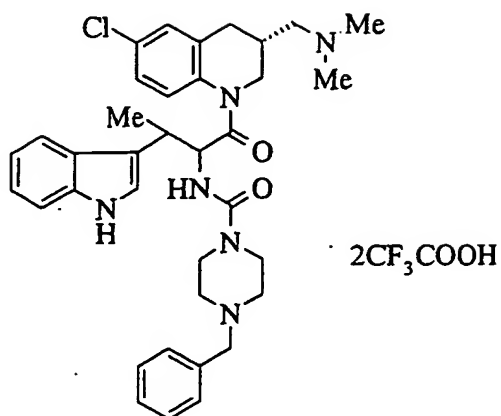
5 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペラジincarboxamide・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 627 [(M+H)⁺].

10 実施例 90

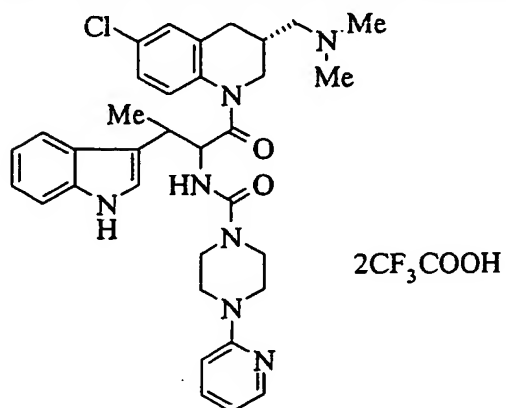
4-ベンジル-N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジincarboxamide・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 627 $[(M+H)^+]$.

実施例 91

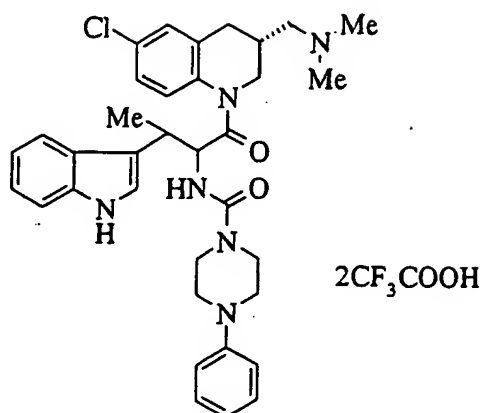
5 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジincarboxamide・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 614 $[(M+H)^+]$.

実施例 92

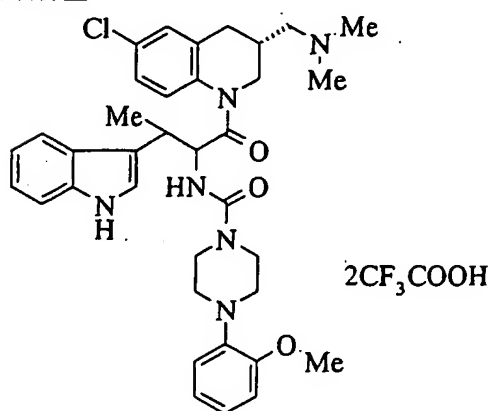
10 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェニル-1-ピペラジincarboxamide・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 613 $[(M+H)^+]$.

実施例 93

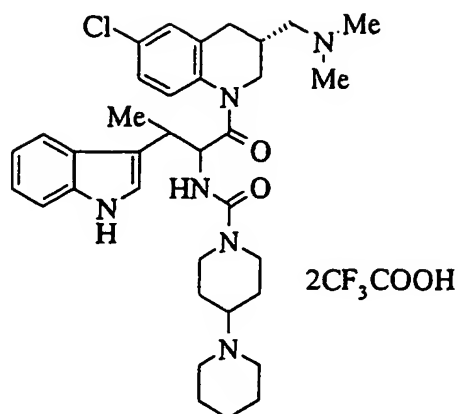
- 5 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 643 $[(M+H)^+]$.

10 実施例 94

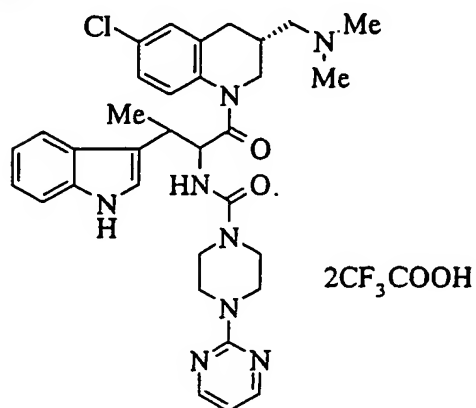
- N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(1-ピペリジニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 619 $[(M+H)^+]$.

実施例 95

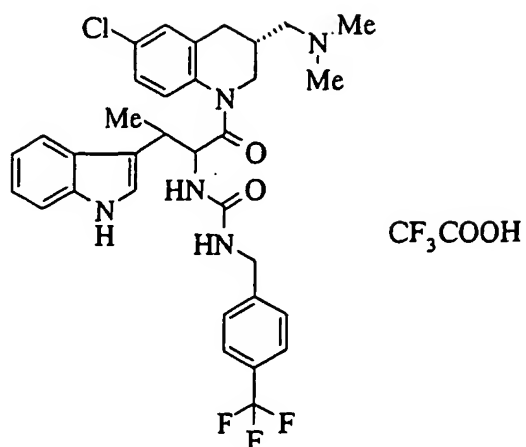
5 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-ピリミジニル)-1-ピペラジincarboxamide・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 615 $[(M+H)^+]$.

10 実施例 96

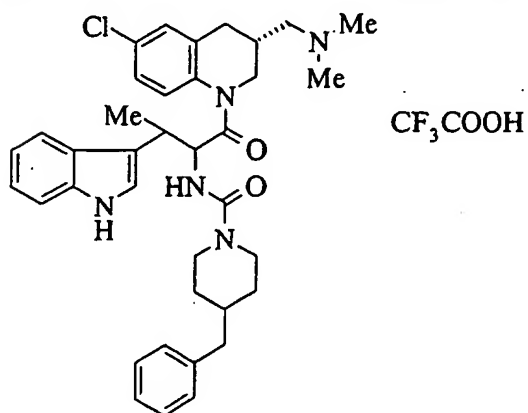
N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 626 $[(M+H)^+]$.

実施例 97

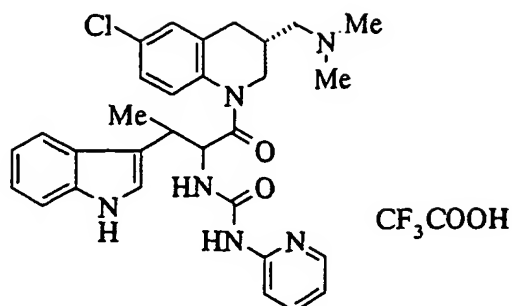
- 4-ベンジル-N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 626 $[(M+H)^+]$.

実施例 98

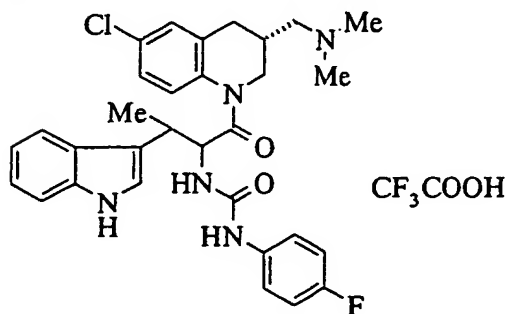
- N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(2-ピリジニル)ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 545 [(M+H)⁺].

実施例 99

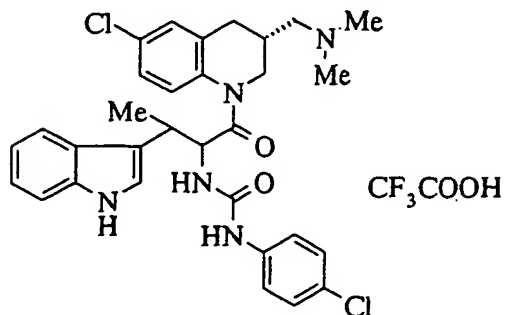
5 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 562 [(M+H)⁺].

実施例 100

10 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(4-クロロフェニル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩

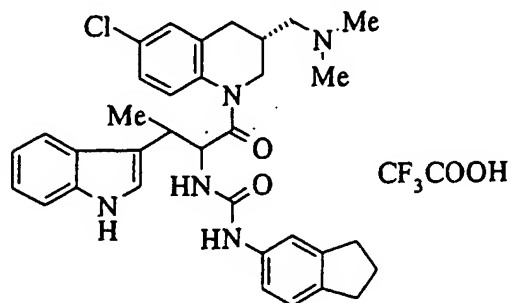


MASS (APCIMASS), m/z 578 [(M+H)⁺].

15 実施例 101

N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒド

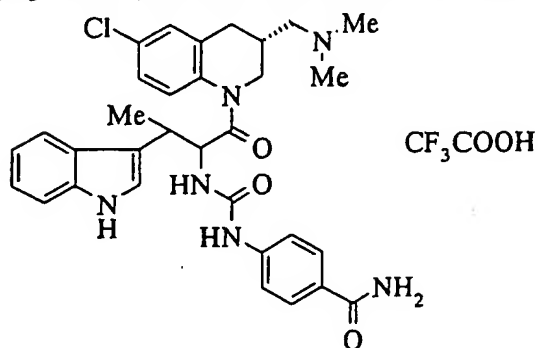
ロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 584 $[(M+H)^+]$.

5 実施例 102

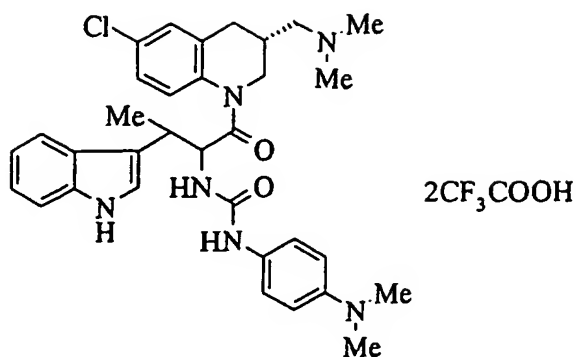
4-[[[(1R,2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]アミノ]カルボニル]アミノ]ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩



10 MASS (APCIMASS), m/z 587 $[(M+H)^+]$.

実施例 103

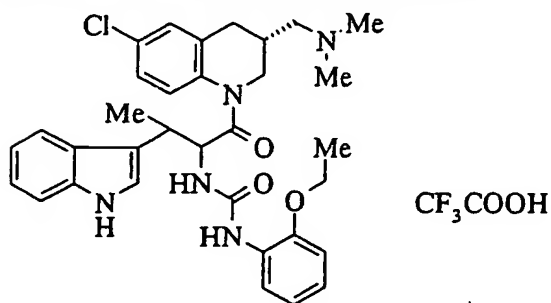
N-[[[(1R,2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]ウレア・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 587 [(M+H)⁺].

実施例 104

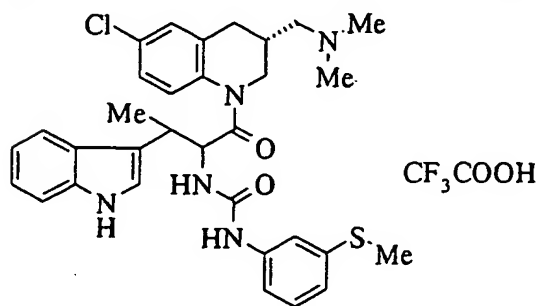
N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'--(2-エトキシフェニル)ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 588 [(M+H)⁺].

実施例 105

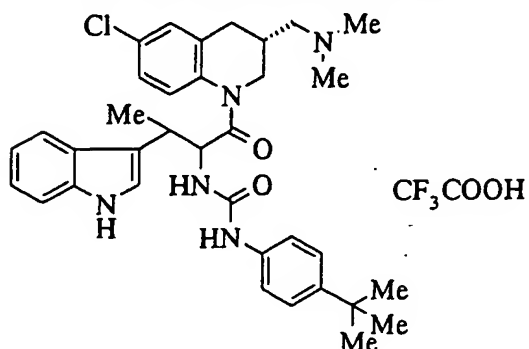
10 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-N'--[3-(メチルチオ)フェニル]ウレア・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 590 [(M+H)⁺].

15 実施例 106

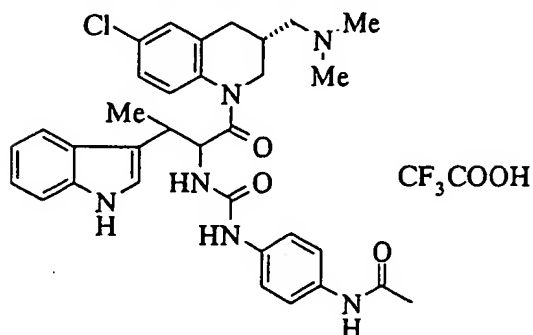
N-(4-*tert*-ブチルフェニル)-N'-[(1*RS*, 2*SR*)-1-[(*(3R)*)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2*H*)-キノリニル)カルボニル]-2-(1*H*-インドール-3-イル)プロピル]ウレア・トリフルオロ酢酸塩



5 MASS (APCIMASS), m/z 600 $[(M+H)^+]$.

実施例 107

N-{4-[(1*RS*, 2*SR*)-1-[(*(3R)*)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2*H*)-キノリニル)カルボニル]-2-(1*H*-インドール-3-イル)プロピル]アミノ}カルボニルアミノ}フェニル}アセトアミド・トリフルオロ酢酸塩



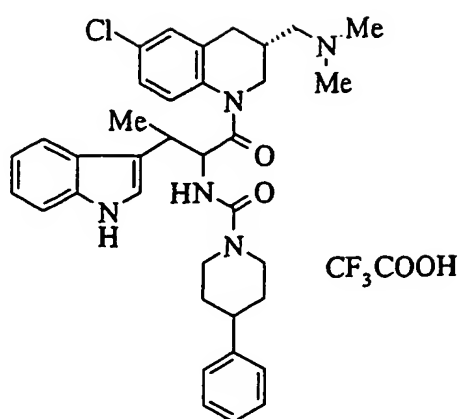
10

MASS (APCIMASS), m/z 601 $[(M+H)^+]$.

実施例 108

N-[(1*RS*, 2*SR*)-1-[(*(3R)*)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2*H*)-キノリニル)カルボニル]-2-(1*H*-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェニル-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩

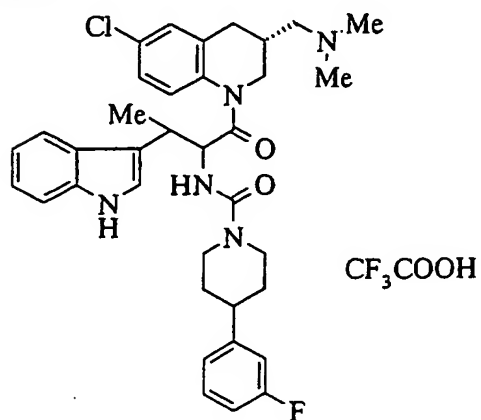
15



MASS (APCIMASS), m/z 612 $[(M+H)^+]$.

実施例 109

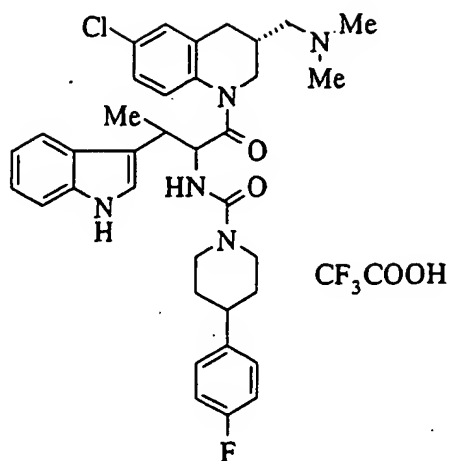
5 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 630 $[(M+H)^+]$.

10 実施例 110

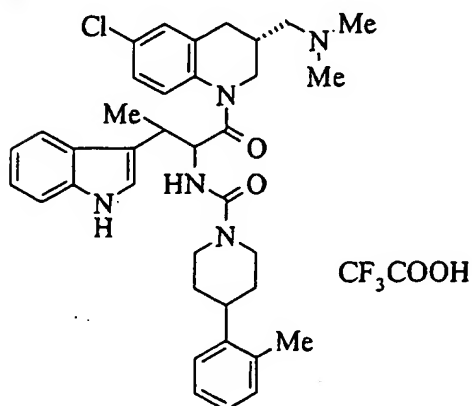
N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 630 $[(M+H)^+]$.

実施例 111

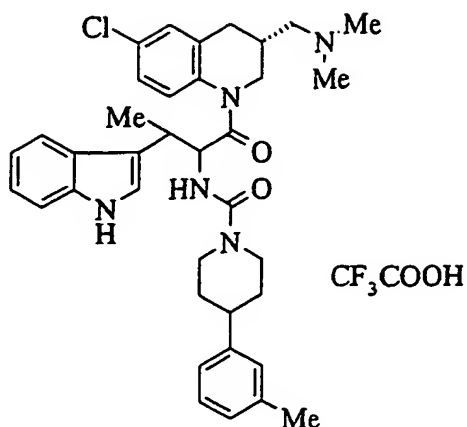
5 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 626 $[(M+H)^+]$.

10 実施例 112

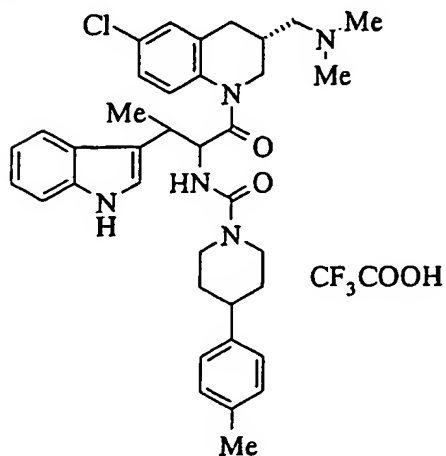
N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 626 $[(M+H)^+]$.

実施例 113

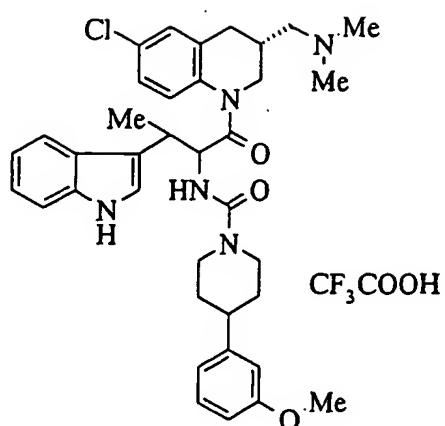
5 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 626 $[(M+H)^+]$.

10 実施例 114

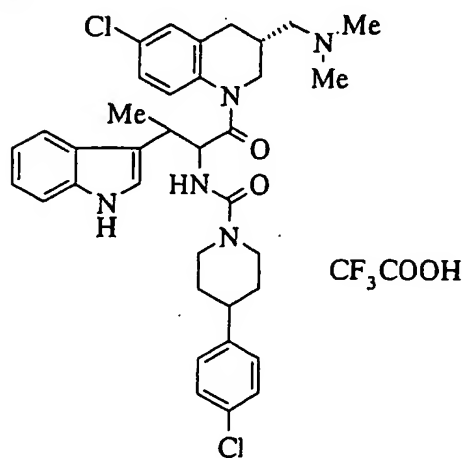
N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-メトキシフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 642 $[(M+H)^+]$.

実施例 115

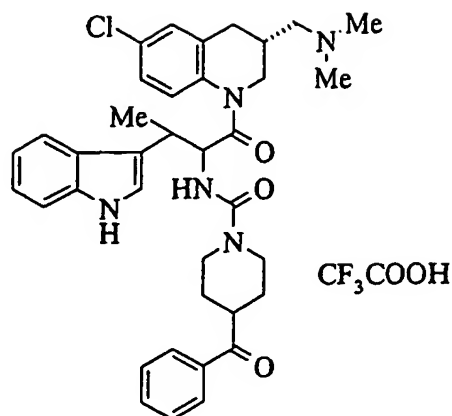
- 5 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 646 $[(M+H)^+]$.

10 実施例 116

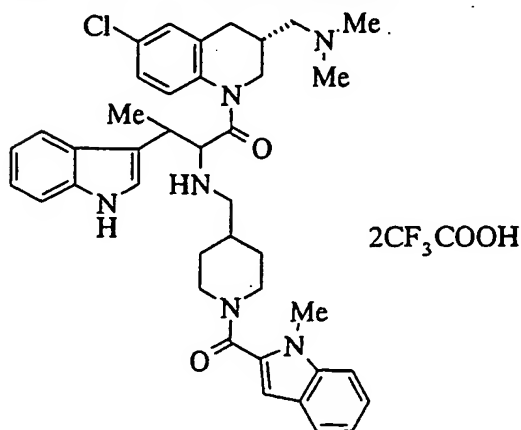
- 4-ベンゾイル-N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド・トリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 640 $[(M+H)^+]$.

実施例 117

(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
 5 -1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-N-({1-[(1-メチル-1H-イン
 ドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジニル}メチル)-1-オキソ-2-ブタンア
 ミン・ジトリフルオロ酢酸塩



(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
 10 -1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン
 (20 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、1-[(1-メチル-1H-インドール-2-
 イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルバルデヒド (15 mg) を室温で加え、15
 分間攪拌した。この反応混合液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
 (13 mg) を室温で加えた。反応液を室温で10時間攪拌後、水を加え、激しく
 15 振とうした。得られる混合液を静置した後、有機層を取り出し、減圧下溶媒
 を留去した。残さを HPLC (移動相; 水 (0.03%トリフルオロ酢酸含) /アセト

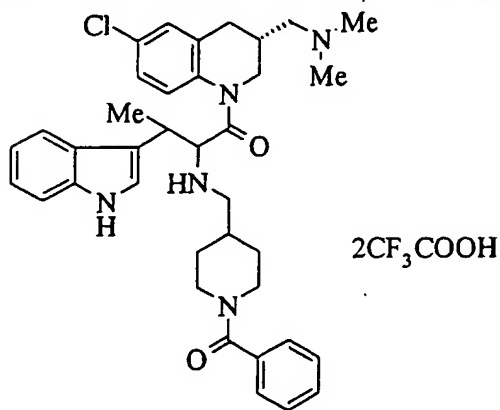
ニトリル (0.03%トリフルオロ酢酸含) = 9 : 1 ~ 1 : 9) で精製して、題記化合物を無色アモルファスとして得た (30.8 mg, 収率 72%)。

MASS (APCIMASS), m/z 679 $[(M+H)^+]$.

以下の実施例 118~131 に記載の化合物は実施例 117 と同様にして合成した。

5 実施例 118

N-[(1-ベンゾイル-4-ピペリジニル)メチル]-(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

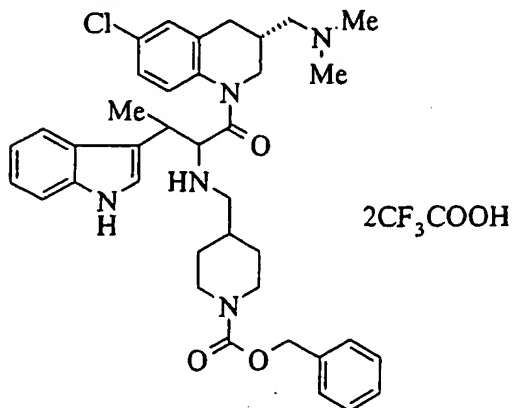


10 MASS (APCIMASS), m/z 626 $[(M+H)^+]$.

実施例 119

ベンジル 4-(((1RS, 2SR)-1-(((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル)アミノ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシラート・ジトリフルオ

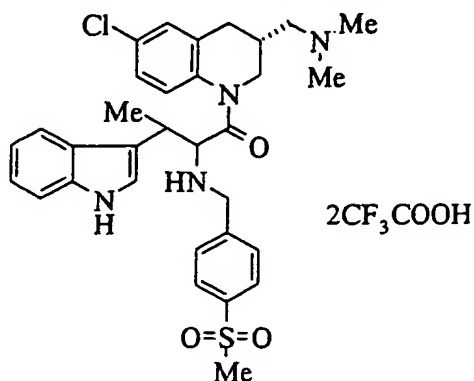
15 酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 656 $[(M+H)^+]$.

実施例 120

(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-N-[4-(メチルスルホニル)
ベンジル]-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩



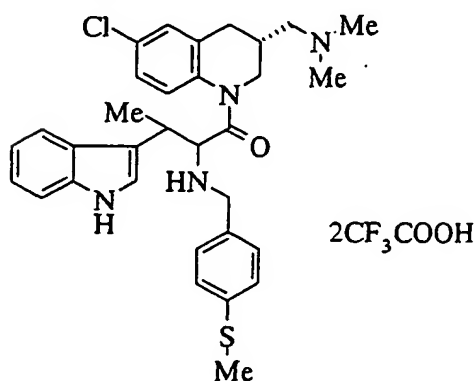
5

MASS (APCIMASS), m/z 593 $[(M+H)^+]$.

実施例 121

(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-N-[4-(メチルチオ)ベンジ
ル]-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

10

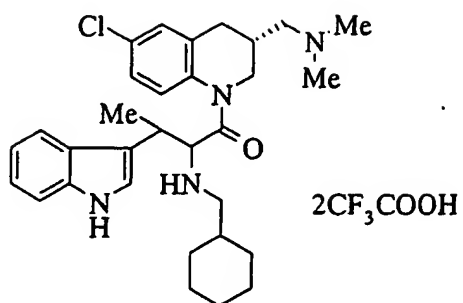


MASS (APCIMASS), m/z 561 $[(M+H)^+]$.

実施例 122

(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル)-N-(シクロヘキシルメチル)-3-(1H-インドール-3-イ
ル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

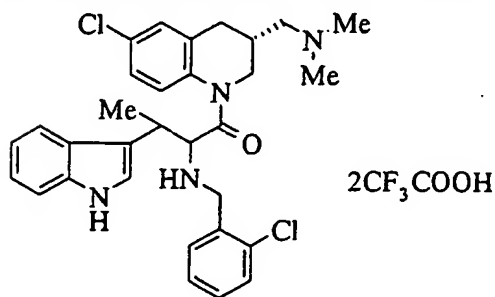
15



MASS (APCIMASS), m/z 521 [(M+H)⁺].

実施例 123

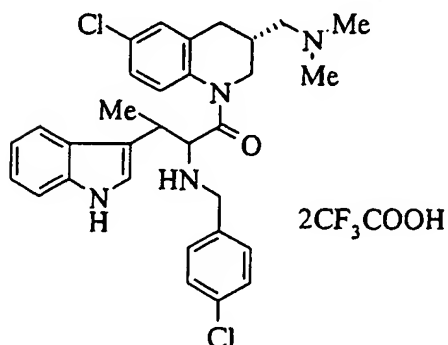
- 5 N-(2-クロロベンジル)-(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 549 [(M+H)⁺].

実施例 124

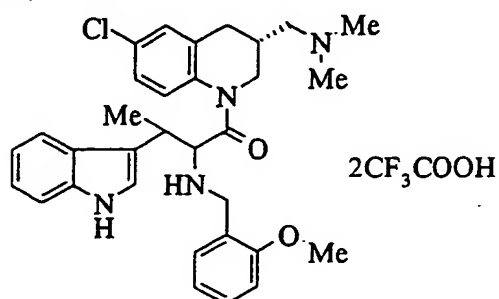
- 10 N-(4-クロロベンジル)-(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 549 [(M+H)⁺].

- 15 実施例 125

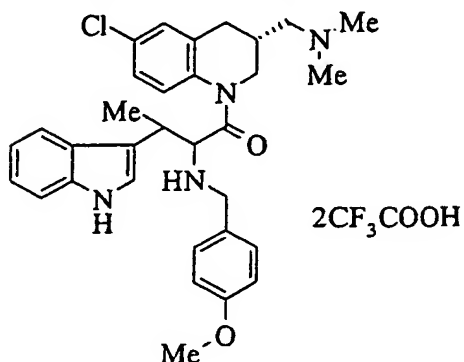
(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-N-(2-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩



5 MASS (APCIMASS), m/z 545 $[(M+H)^+]$.

実施例 126

(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩



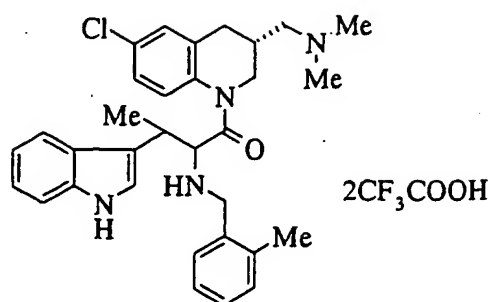
10

MASS (APCIMASS), m/z 545 $[(M+H)^+]$.

実施例 127

(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-N-(2-メチルベンジル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

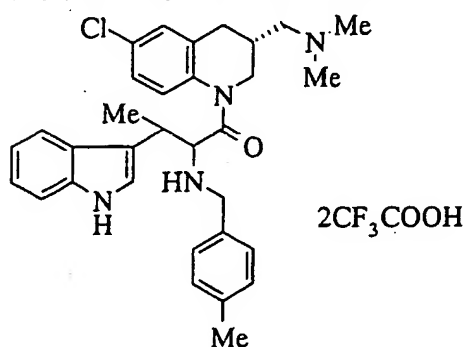
15



MASS (APCIMASS), m/z 529 [(M+H)⁺].

実施例 128

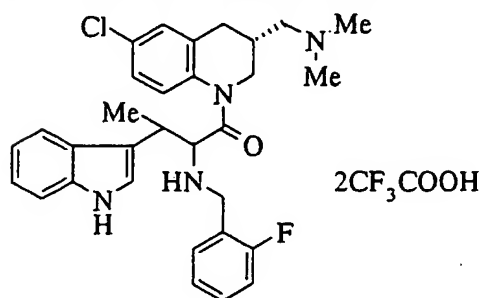
- 5 (2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-N-(4-メチルベンジル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 529 [(M+H)⁺].

実施例 129

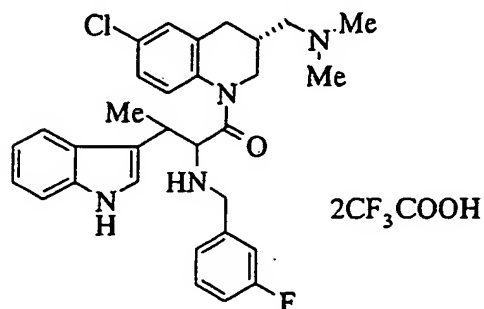
- 10 (2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-N-(2-フルオロベンジル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩



MASS (APCIMASS), m/z 533 [(M+H)⁺].

- 15 実施例 130

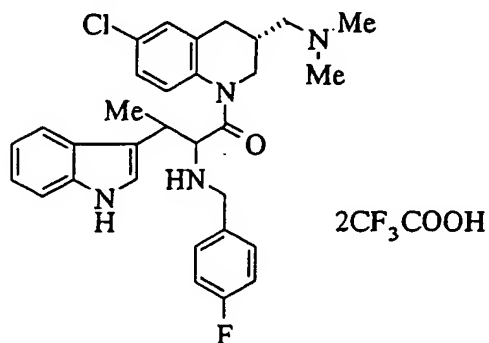
(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-N-(3-フルオロベンジル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩



5 MASS (APCIMASS), m/z 533 $[(M+H)^+]$.

実施例 131

(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-N-(4-フルオロベンジル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩



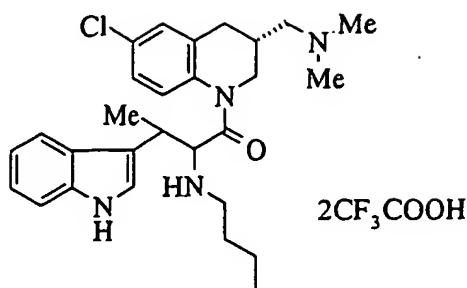
10

MASS (APCIMASS), m/z 533 $[(M+H)^+]$.

実施例 132

N-[(1RS, 2SR)-1-(((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

15

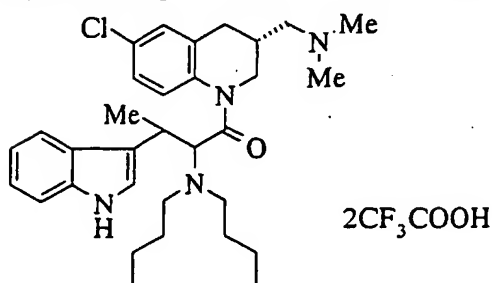


- (2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン (20 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、ブタナール (4.0 mg) を室温で
 5 加え、15 分間攪拌した。この反応混合液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (13 mg) を室温で加えた。反応液を室温で 10 時間攪拌後、水を加え、激しく振とうした。得られる混合液を静置した後、有機層を取り出し、減圧下溶媒を留去した。残さを HPLC (移動相; 水 (0.03%トリフルオロ酢酸含) / アセトニトリル (0.03%トリフルオロ酢酸含) = 9 : 1 ~ 1 : 9) で精製して、標
 10 題化合物を無色アモルファスとして得た (8.4 mg, 収率 25%)。

MASS (APCIMASS), m/z 481 $[(M+H)^+]$.

実施例 133

- N-ブチル-N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩
 15



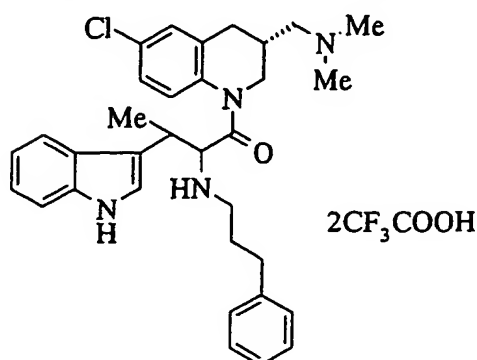
実施例 132 と同様にして、標題化合物 (7.1 mg, 収率 20%) を無色アモルファスとして得た。

MASS (APCIMASS), m/z 537 $[(M+H)^+]$.

20 実施例 134

(2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ

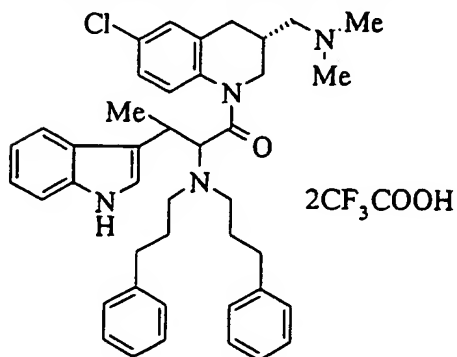
-1 (2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-N-(3-フェニルプロピル)-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩



- (2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
 5 -1 (2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-2-ブタンアミン
 (20 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、3-フェニルプロパナール (7.5 mg)
 を室温で加え、15 分間攪拌した。この反応混合液にトリアセトキシ水素化ホ
 ウ素ナトリウム (13 mg) を室温で加えた。反応液を室温で 10 時間攪拌後、
 10 水を加え、激しく振とうした。得られる混合液を静置した後、有機層を取り
 出し、減圧下溶媒を留去した。残さを HPLC (移動相; 水 (0.03%トリフルオロ
 酢酸含) /アセトニトリル (0.03%トリフルオロ酢酸含) =9:1~1:9) で精
 製して、標題化合物を無色アモルファスとして得た (14.7 mg, 収率 41%)。
 MASS (APCIMASS), m/z 543 [(M+H)⁺].

実施例 135

- 15 (2RS, 3SR)-1-((3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
 -1 (2H)-キノリニル)-3-(1H-インドール-3-イル)-1-オキソ-N,N-ビス(3-フェ
 ニルプロピル)-2-ブタンアミン・ジトリフルオロ酢酸塩

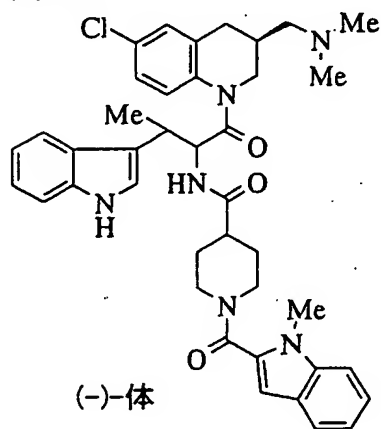


実施例 134 と同様にして、標題化合物 (9.3 mg, 収率 22%) を無色アモルファスとして得た。

MASS (APCIMASS), m/z 661 $[(M+H)^+]$.

実施例 136

- 5 (–)-N-[1-[[[(3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド



- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド 250 mg を HPLC により分取して標題化合物 120 mg を得た。

分取条件

- 15 カラム: CHRALCEL OD 50 mmID X 500 mmL

移動相: ヘキサン/エタノール=50/50

流速: 60 mL/min

温度: 26°C

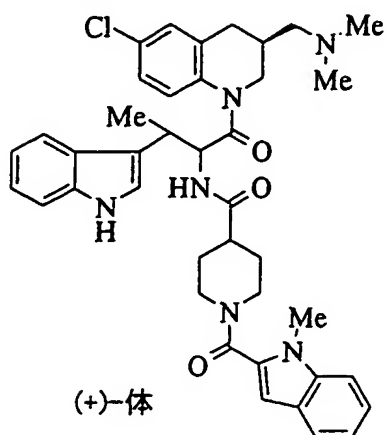
検出: UV254nm

- 20 $[\alpha]_D^{28} = -125.05^\circ$ ($c=0.155$, メタノール).

実施例 137

(+)-N-[1-[[[(3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド

ル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド

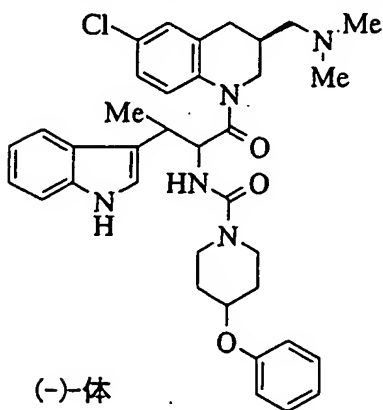


実施例 136 と同様にして標題化合物 120 mg を得た。

- 5 $[\alpha]_D^{27} = +117.08^\circ$ ($c=0.210$, メタノール).

実施例 138

(-)-N-[1-[(3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド



10

N-[(1RS, 2SR)-1-[(3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド 200 mg を HPLC により分取して標題化合物 96 mg を得た。

- 15 分取条件

カラム: CHRALCEL OD 50 mmID X 500 mmL

移動相：ヘキサン/2-プロパノール/ジエチルアミン=85/15/0.1

流 速：80 mL/min

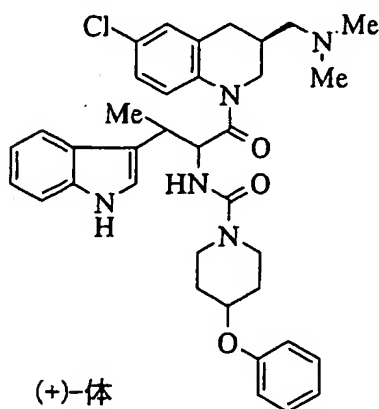
温 度：26℃

検 出：UV254nm

5 $[\alpha]_D^{28} = -168.79^\circ$ (c=0.165, メタノール).

実施例 139

(+)-N-[1-[(3S)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フ
エノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド



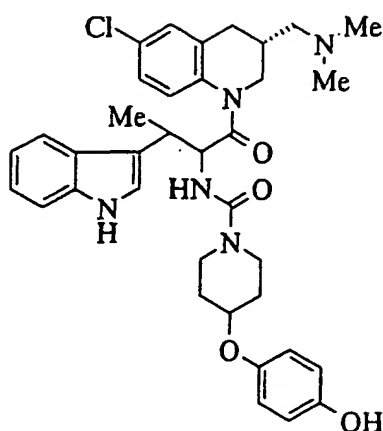
10

実施例 138 と同様にして標題化合物 94 mg を得た。

$[\alpha]_D^{27} = +169.10^\circ$ (c=0.245, メタノール).

実施例 140

N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒド
15 ロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピ
ル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

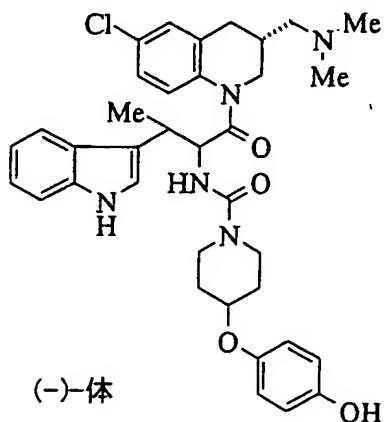


実施例 41 と同様にして標題化合物を得た。

IR(KBr) 2938, 1622, 1508, 1227, 1040, 828, 743 cm^{-1}

実施例 141

- 5 (−)-N-[1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド



(−)-体

- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド 320 mg を HPLC により分取して標題化合物 91 mg を得た。

分取条件

カラム: CHRALCEL OD 50 mmID X 500 mL

- 15 移動相: ヘキサン/2-プロパノール=85/15

流 速: 80 mL/min

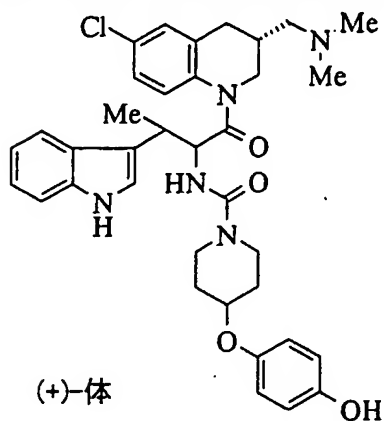
温度：30℃

検出：UV254nm

$[\alpha]_D^{25} = -139.68^\circ$ (c=0.100, メタノール).

実施例 142

- 5 (+)-N-[1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド



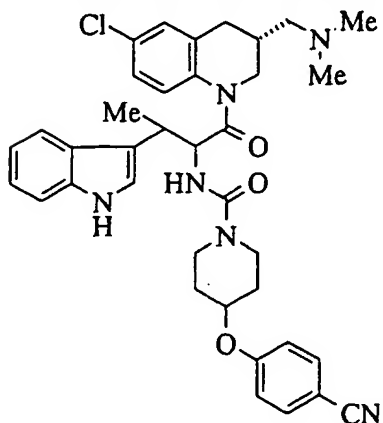
実施例 141 と同様にして標題化合物 109 mg を得た。

- 10 $[\alpha]_D^{25} = +158.88^\circ$ (c=0.105, メタノール).

以下の実施例 143～152 に記載の化合物は実施例 41 と同様にして合成した。

実施例 143

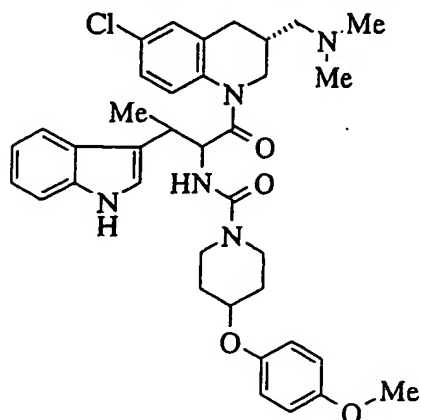
- N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-シアノフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド
- 15



IR(KBr) 2948, 2224, 1634, 1507, 1254, 1036, 835, 741 cm^{-1}

実施例 144

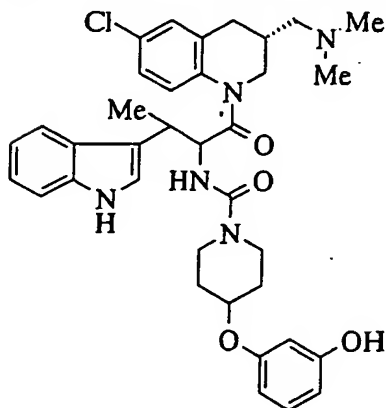
- 5 N-[1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-メトキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2944, 1634, 1507, 1227, 1038, 826, 743 cm^{-1}

実施例 145

- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

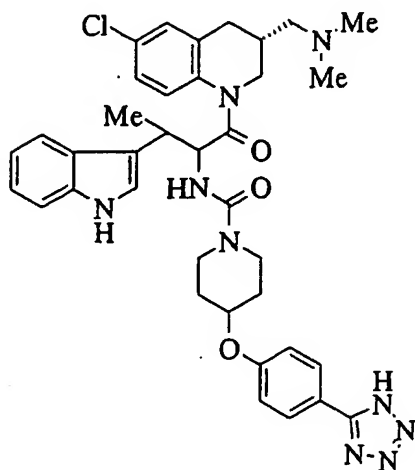


IR(KBr) 2936, 1626, 1487, 1231, 1146, 1038, 741 cm^{-1}

実施例 146

- 15 N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド

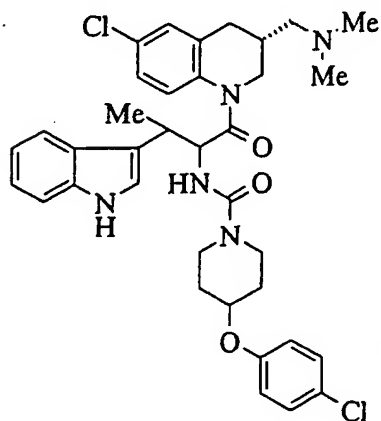
ル]-4-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2969, 1645, 1487, 1231, 1038, 841, 743 cm^{-1}

5. 実施例 147

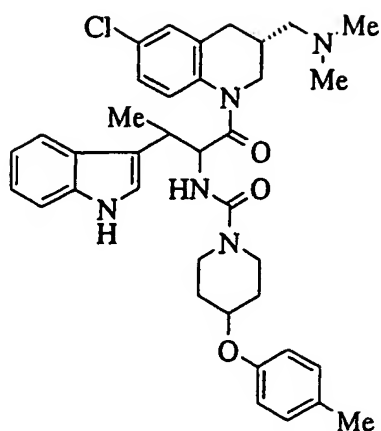
N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-クロロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド



10 IR(KBr) 2944, 1634, 1489, 1235, 1038, 826, 741 cm^{-1}

実施例 148

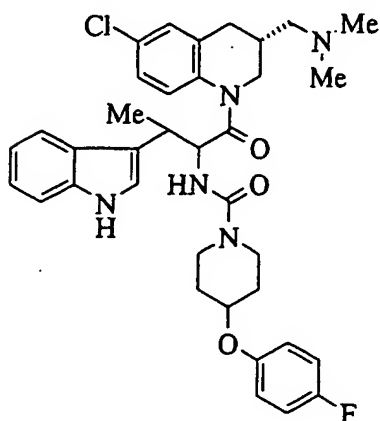
N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-メチルフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2934, 1628, 1508, 1231, 1040, 816, 741 cm^{-1}

実施例 149

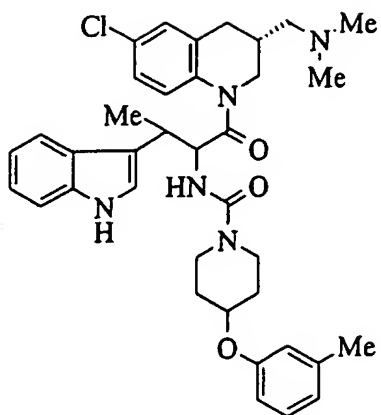
- 5 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2934, 1628, 1505, 1206, 1042, 829, 743 cm^{-1}

実施例 150

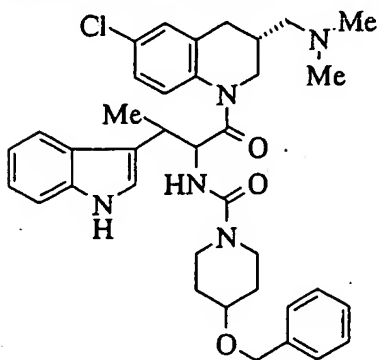
- 10 N-[(1RS, 2SR)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-メチルフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2932, 1628, 1489, 1258, 1040, 743 cm^{-1}

実施例 151

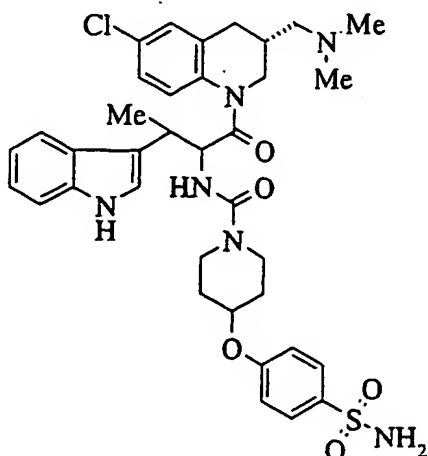
- 5 (4-ベンジルオキシ)-N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2944, 1628, 1489, 1229, 1098, 741, 700 cm^{-1}

実施例 152

- 10 4-[4-(アミノスルホニル)フェノキシ]-N-[(1RS, 2SR)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド

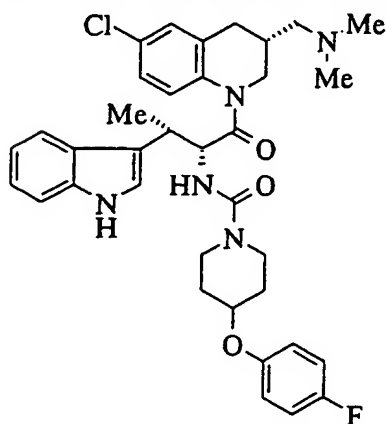


IR(KBr) 2938, 1624, 1489, 1250, 1157, 1098, 1034, 835, 743 cm^{-1}

以下の実施例 153~170 に記載の化合物は実施例 41 と同様にして合成した。

実施例 153

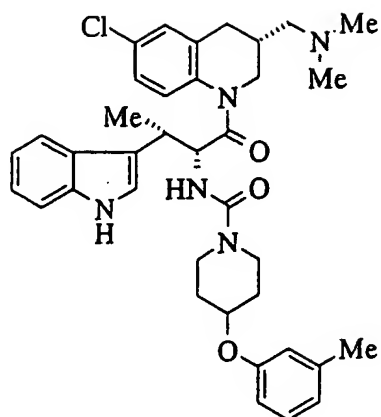
- 5 N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2942, 1628, 1505, 1209, 1038, 828, 764, 743 cm^{-1}

10 実施例 154

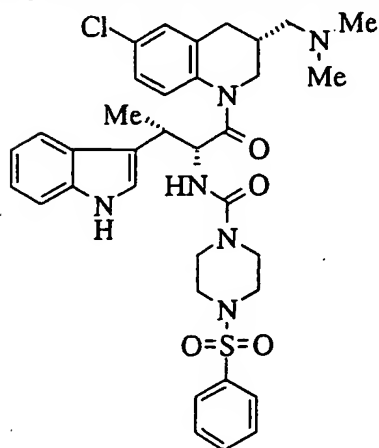
- N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-メチルフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2936, 1630, 1489, 1258, 1229, 1038, 743 cm^{-1}

実施例 155

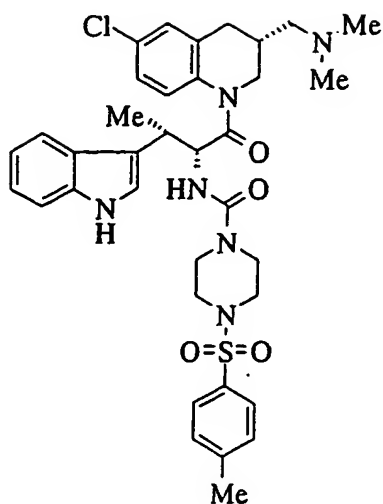
- 5 N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピ
ル]-4-(フェニルスルホニル)-1-ピペラジンカルボキサミド



IR(KBr) 2934, 1632, 1489, 1169, 1094, 939, 741, 693 cm^{-1}

実施例 156

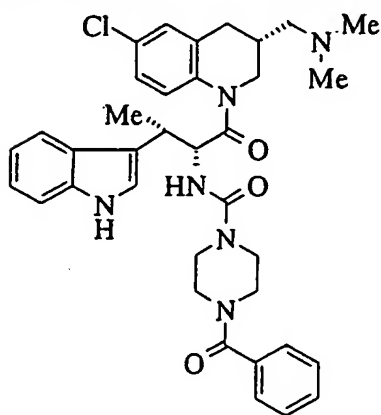
- 10 N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピ
ル]-4-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1-ピペラジンカルボキサミド



IR(KBr) 2932, 1630, 1489, 1165, 1094, 937, 727 cm^{-1}

実施例 157

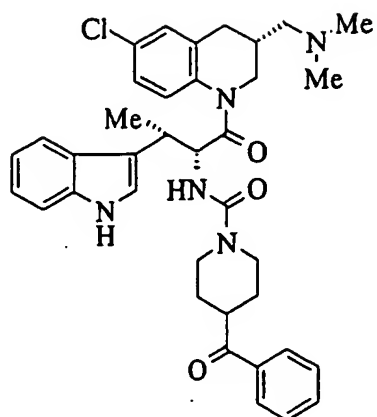
- 4-ベンゾイル-N-[(1R, 2S)-1-[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボキサミド



IR(KBr) 2934, 1628, 1260, 1007, 741, 710 cm^{-1}

実施例 158

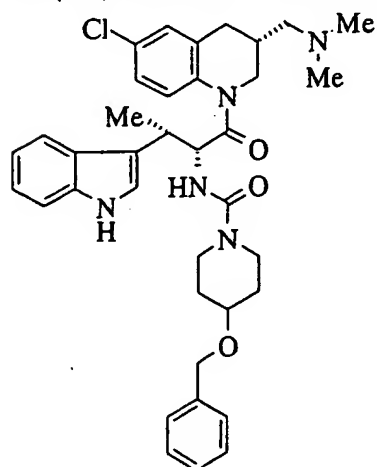
- 10 4-ベンゾイル-N-[(1R, 2S)-1-[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3, 4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2943, 1630, 1489, 1209, 968, 743, 700 cm^{-1}

実施例 159

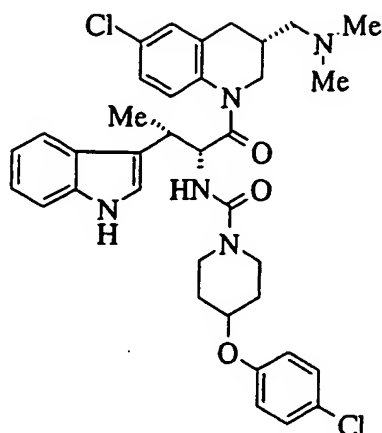
- 5 4-(ベンジルオキシ)-N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2942, 1628, 1489, 1229, 1100, 741, 700 cm^{-1}

実施例 160

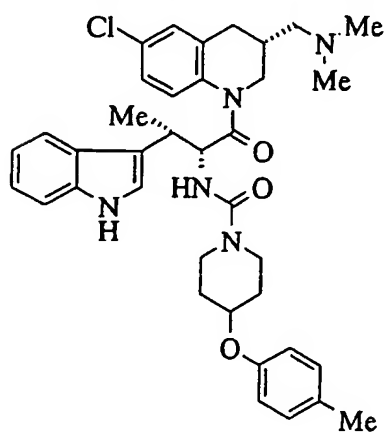
- 10 N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-クロロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2934, 1630, 1489, 1233, 1094, 1038, 824, 743 cm^{-1}

実施例 161

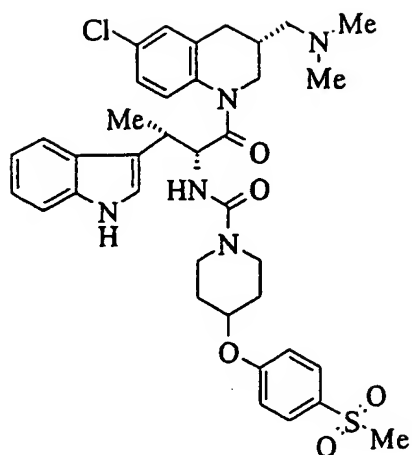
5 N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピ
ル]-4-(4-メチルフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2942, 1630, 1508, 1229, 1040, 818, 743 cm^{-1}

実施例 162

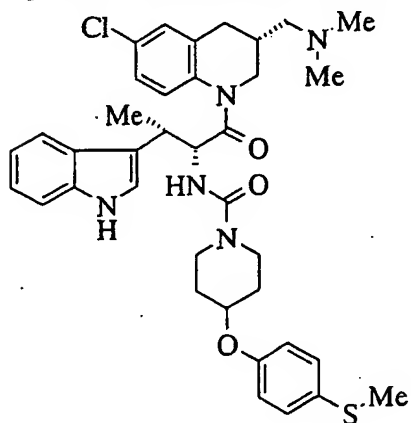
10 N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピ
ル]-4-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2934, 1632, 1489, 1254, 1146, 1092, 1034, 768, 743 cm^{-1}

実施例 163

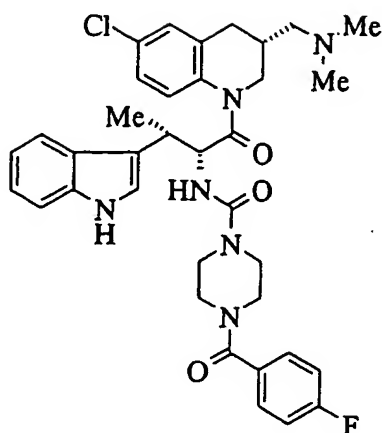
- 5 N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピ
ル]-4-[4-(メチルチオ)フェノキシ]-1-ピペリジンカルボキサミド



IR(KBr) 2932, 1630, 1489, 1231, 1038, 822, 743 cm^{-1}

実施例 164

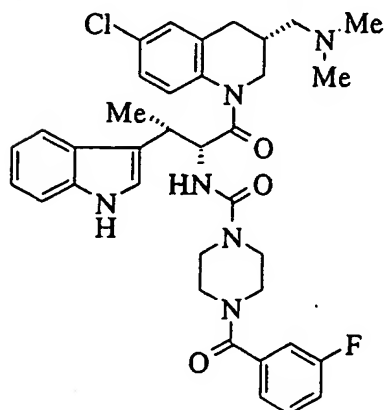
- 10 N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ
-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピ
ル]-4-(4-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジンカルボキサミド



IR(KBr) 2934, 1630, 1489, 1229, 1009, 849, 743 cm^{-1}

実施例 165

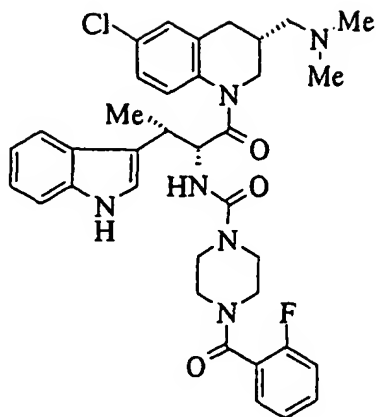
- 5 N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(3-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジincarboxamide



IR(KBr) 2934, 1632, 1489, 1262, 1013, 992, 745 cm^{-1}

実施例 166

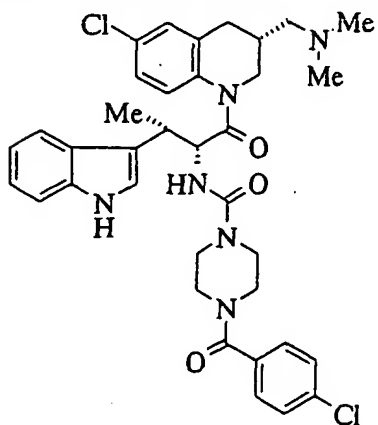
- 10 N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(2-フルオロベンゾイル)-1-ピペラジincarboxamide



IR(KBr) 2934, 1634, 1254, 1227, 1009, 743 cm^{-1}

実施例 167

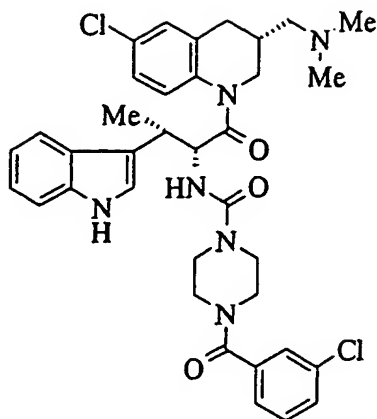
- 4-(4-クロロベンゾイル)-N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジincarボキサミド



IR(KBr) 2934, 1632, 1489, 1258, 1092, 1007, 839, 743 cm^{-1}

実施例 168

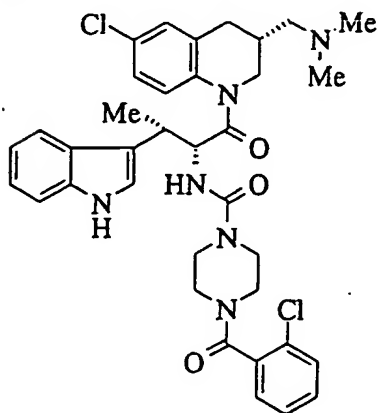
- 10 4-(3-クロロベンゾイル)-N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジincarボキサミド



IR(KBr) 2932, 1634, 1489, 1256, 1013, 741 cm^{-1}

実施例 169

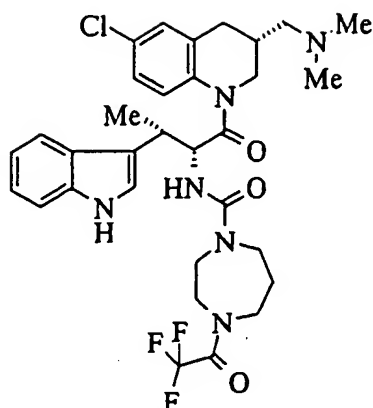
4-(2-クロロベンゾイル)-N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボキサミド



IR(KBr) 2934, 1632, 1487, 1251, 1229, 1007, 743 cm^{-1}

実施例 170

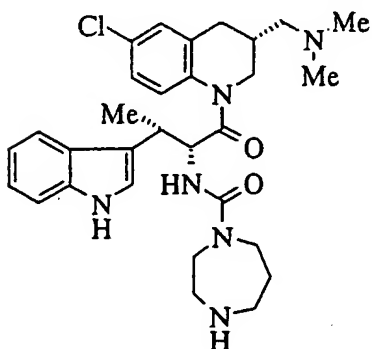
N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(トリフルオロアセチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド



IR(KBr) 2942, 1628, 1489, 1209, 928, 743 cm^{-1}

実施例 171

5 N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド



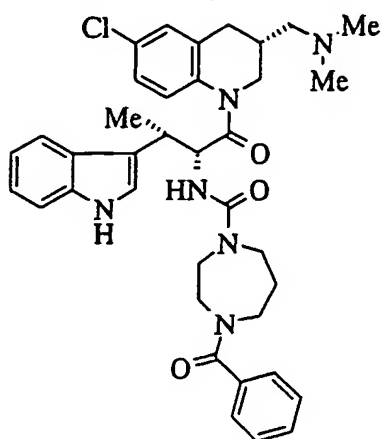
10 N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(トリフルオロアセチル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド (220mg) のメタノール(6ml)溶液に 10%炭酸カリウム水溶液(3ml)を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧下濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル~酢酸エチル/エタノール=10/1)で精製し、標題化合物(113mg)を非晶状粉末として得た。

15 IR(KBr) 2938, 1628, 1489, 1231, 743 cm^{-1}

実施例 172

4-ベンゾイル-N-[(1R, 2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド

ル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド



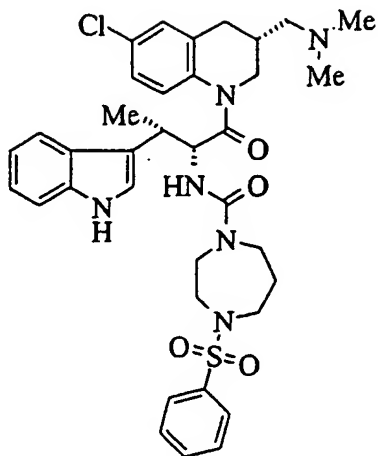
5 N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド (79mg) とトリエチルアミン (17mg) のテトラヒドロフラン (1ml) 溶液に、ベンゾイルクロリド (22mg) を 0℃ で加えた。反応液を 0℃ で 1 時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアル

10 ミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: 酢酸エチル~酢酸エチル/エタノール=20/1) で精製し、標題化合物 (88mg) を非晶状粉末として得た。

IR(KBr) 2936, 1634, 1489, 1229, 743 cm^{-1}

実施例 173

15 N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(フェニルスルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド



- 5 N-[(1R,2S)-1-[[[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル]カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキサミド(20mg)とトリエチルアミン(4mg)のテトラヒドロフラン(0.5ml)溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド(8mg)を0℃で加えた。反応液を0℃で1時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮した。残さをアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：酢酸エチル)で精製し、標題化合物(11mg)を非晶状粉末として得た。
- 10 IR(KBr) 2942, 1632, 1489, 1161, 907, 731, 693 cm^{-1}

製剤例 1

	(1) 実施例 1 で得られた化合物	50.0 mg
	(2) ラクトース	34.0 mg
15	(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
	(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5.0 mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
	(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20.0 mg
	計	120.0 mg

- 20 常法に従い、上記 (1) ~ (6) を混合後、錠剤機により打錠し、錠剤を得る。

実験例 1

以下に本発明化合物の薬理作用を具体的に示すが、これらに限定されるものではない。なお、大腸菌を用いての遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング (Molecular Cloning)、1989年度版に記載の方法に従った。

5 (1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (hSTR4) DNAのクローニング

公知のヒトSTR4 DNAの塩基配列 [Rohrer ら、プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA)、90 巻、4196-4200 頁、1993 年] に基づき、DNA
10 オリゴマー、S4-1 および S4-2 を合成した。S4-1 の配列は、

5' -GGCTCGAGTCACCATGAGCGCCCCCTCG-3'
(配列番号: 1) であり、S4-2 の配列は、

5' -GGGCTCGAGCTCCTCAGAAGGTGGTGG-3'
(配列番号: 2) である。

15 鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号 CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ng に上記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol ずつ加え、PfuDNAポリメラーゼ (ストラタギーン(株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。

20 反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法にしたがって回収し、HincII サイトで開裂したプラスミドpUC118 に接続し、コン
25 ピテントセルである大腸菌 (Escherichia coli) JM109 に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の Rohrer らの報告に記載された配列と完全に一致した。

(2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (hSSTR4)
DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、
pAKKO-111を用いた。pAKKO-111は次のようにして構築し
5 た。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417から制限酵素(H
indIII) および制限酵素(ClaI) 処理によってSR α プロモータ
ーおよびpolyA付加シグナルを含む1.4 kbのDNA断片を得た。また、
pTB348 (Naruo, K. et al. バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル
・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.) 、
10 128 巻、 256-264 頁(1985)) から制限酵素(ClaI) および制限酵素(S
alI) 処理によりジヒドロ葉酸還元酵素遺伝子(dhfr)を含む4.5 kb
のDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末
端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プ
ラスミドを構築した。

15 次に、ヒト・SSTR4 DNA断片を有するプラスミド 5 μ gを制限酵
素(XhoI) で消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・
SSTR4をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、上記の
発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μ gを制限酵素(SalI)
で消化し、ヒト・SSTR4 DNA断片を挿入するためのクローニング部位
20 を作製した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片とをT4DNAリ
ガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に
導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR4 DNA断片がプロモーターに
対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-hSSTR4を得
た。この形質転換体が大腸菌 (Escherichia coli) JM109/pA-1-
25 11-hSSTR4と表示した。

(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (hSSTR4)
DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO(dhfr⁻)細胞 1×10^6 細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、
10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に上

記で得たヒト・SSTR4 DNA発現プラスミド pA-1-11-hSSTR4、10 μ gをリン酸カルシウム法 (Cell Pect Transfection Kit; Pharmacia 社製) で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、dhfr⁺細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR4受容体発現細胞株を測定用緩衝液 [50 mM トリス-塩酸、1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム、0.1% BSA、0.2 mg/ml バシトラシン、10 μ g/ml ロイペプチン、1 μ g/ml ペプスタチン、200 units/ml アプロチニン (pH 7.5)] で希釈し、細胞数を200 μ lあたり 2×10^4 個に調製した。200 μ lをチューブに分注し、5 nM [¹²⁵I]-ソマトスタチン-14 (2000 Ci/mmol, アマシャム社製) 2 μ lを添加し、25 $^{\circ}$ C、60分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 (10^{-4} M) 2 μ lを加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液 [50 mM トリス-塩酸、1 mM EDTA、5 mM 塩化マグネシウム (pH 7.5)] (1.5 ml) を添加し、GF/F ガラス繊維ろ紙 (Whatman 社) でろ過、さらに同緩衝液 (1.5 ml) で洗浄した。ろ紙の [¹²⁵I] を γ -カウンターで測定した。かくして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、hSSTR4-1-2を選択した。

(4) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (rSSTR4) DNAのクローニング

公知のラットSSTR4 DNAの塩基配列 [Bitto.Hら、J. Biol. Chem., 269 巻、12722-12730 頁、1994 年] に基づき、DNAオリゴマー、S4-3およびS4-4を合成した。

S4-3の配列は、5' -AAGCATGAACACGCCTGCAACTC-3' (配列番号: 3) あり、S4-4の配列は、5' -GGTTTTTCAGAAAGTAGTGGTCTT-3' (配列番号: 4) である。

鋳型としては、Sprague-Dawley ラットから染色体DNAをEasy-DN

A T M K I T (インビトロゲン (Invitrogen) 社製) を用いて調製したものを使用した。該DNA 0.5 ngに上記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmolずつ加え、T a K a R a L A P C R K I T (タカラ (TaKaRa) 社製) を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行なった。

- 5 反応条件は、95℃で30秒間、65℃で2分30秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.2 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法にしたがって回収し、O R I G I N A L T A C L O N I N G K I T (Invitrogen 社製) のベクター(p
- 10 C R T M 2.1 (商品名))に接続し、コンピテントセルである大腸菌 (Escherichia coli) J M 1 0 9 に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置A L F DNAシーケンサー (ファルマシア社製) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の
- 15 B i t o . H らの報告に記載された配列と完全に一致した。

(5) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (r S S T R 4) DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、上記のp A K K O - 1 1 1を用いた。

- 20 上記で得られたラット・S S T R 4 DNA断片を有するプラスミド 5 μg を制限酵素 (E c o R I) で消化し、T 4 D N A p o l y m e r a s e 処理した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ラット・S S T R 4 をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、上記の発現ベクターp A K K O - 1 1 1 (5.5 kb) 1 μg を制限酵素 (C l a I) で消化、T 4 D N A
- 25 p o l y m e r a s e、およびAlkaline Phosphatase 処理し、ラット・S S T R 4 D N A断片を挿入するためのクローニング部位を作製した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片とをT 4 D N A リガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌J M 1 0 9 に導入し、形質転換体の中からラット・S S T R 4 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発

現プラスミド pA1-11-rSSTR4を得た。この形質転換体が大腸菌 (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-rSSTR4と表示した。

5 (6) ラット・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ4 (rSSTR4) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO(dhfr⁻)細胞 1×10^6 細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含む α -MEM培地(リボヌクレオシド・デオキシヌクレオシド含有)で24時間培養し、この細胞に、上記で得たラット・SSTR4 DNA発現プラスミド1 pA-1-11-rSSTR4、10 μ gを
10 リン酸カルシウム法(Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia)で導入した。導入24時間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含む α -MEM培地(リボヌクレオシド・デオキシヌクレオシド不含)培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、dhfr⁺細胞)を選択した。さらに、
15 の細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を上記記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、rSSTR4-20-25を選択した。

(7) ソマトスタチンレセプター4を含有するCHO細胞膜画分の調製

ヒトおよびラット・ソマトスタチンレセプター4発現CHO細胞株、hSSTR4-1-2、あるいはrSSTR4-20-25(1×10^9 個)を5
20 mM EDTAを添加したリン酸緩衝生理食塩水(PBS-EDTA)に浮遊させ遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー(10 mM NaHCO₃、5 mM EDTA、pH7.5)を10 ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400 \times gで15分間遠心して得られた上清をさらに100,000 \times gで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2 mlのアッセイバッファー[25 mM Tris-HCl、1 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオリド)、1 μ g/ml ペプスタチン、20 μ g/ml ロイペプチン、10 μ g/ml フォスフォ

ラミドン、pH 7.5] に懸濁し、100,000×gで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20 mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注して、-80℃で保存し、使用の都度解凍して用いた。

実験例 2

5 (1) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR1 cDNAの塩基配列〔プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89巻、251-255頁、1992年〕に基づき、DNAオリゴマーS1-1およびS1-2を合成した。S1-1の配列は、5'-GGTCGACCTCAGCTAGGATGTTCCCCAATG-3' (配列番号: 5) であり、S1-2の配列は、5'-GGTCGACCCGGGCTCAGAGCGTCGTGAT-3' (配列番号: 6) である。鋳型としては、ヒト染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。該DNA 0.5 ngに前記のDNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、PfuDNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、該PfuDNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、63℃で1分間、75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。

15 反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.2 kb) のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc II サイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置ALF DNAシーケンサー (ファルマシア社製造) で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記の文献に記載された配列と完全に一致した。

25 (2) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1)

DNAの発現プラスミドの構築

CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞での発現ベクターとしては、pAKKO-111を用いた。pAKKO-111は次のように構築した。特開平5-076385号公報に記載のpTB1417からHind III
 5 およびCla I 処理によってSR α プロモーターおよびpolyA付加シグナルを含む1.4 kbのDNA断片を得た。また、pTB348 [バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochem. Biophys. Res. Commun.), 128, 256-264頁, 1985年] からCla I およびSal I 処理によりジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR)
 10 FR) 遺伝子を含む4.5 kbのDNA断片を得た。これらのDNA断片をT4ポリメラーゼ処理により末端を平滑末端にした後、T4リガーゼにより連結し、pAKKO-111プラスミドを構築した。次に前記(1)で得られたヒト・SSTR1 DNA断片を有するプラスミド5 μ gを制限酵素Sal I で消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR1
 15 1をコードする1.2 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μ gをSal I で消化し、ヒト・SSTR1 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.2 kbのDNA断片をT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大腸菌JM109に導入し、形質転
 20 換体の中からヒト・SSTR1 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR1を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリJM109/pA-1-11-SSTR1と表示する。

(3) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ1 (SSTR1)
 25 DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1 $\times 10^6$ 細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(2)で得たヒト・SSTR1 cDNA発現プラスミド1 pA-1-11-SSTR1、10 μ gをリン酸カルシウム法 (Cell Phect

Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入 24 時間後、培地を 10 % 透析ウシ胎児血清を含む DMEM 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR+細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ソマトスタチン蛋白質活性を以下の方法で測定した。ヒト・SSTR cDNA 発現細胞株を測定用緩衝液 [50 mM のトリス塩酸、1 mM の EDTA、5 mM の塩化マグネシウム、0.1 % の BSA、0.2 mg/ml のバシトラシン、10 µg/ml のロイペプチン、1 µg/ml のペプスタチン、200 units/ml のアプロチニン (pH 7.5)] で希釈し、細胞数を 200 µl 当たり 2 X 10⁴ 個に調整した。200 µl をチューブに分注し、5 nM [¹²⁵I]-ソマトスタチン-14 (2000 Ci/mmol, Amersham) 2 µl を添加し、25℃、60 分間インキュベーションした。また、非特異的結合量 (NSB) を測定するために、ソマトスタチン-14 (10⁻⁴ M) 2 µl を加えたチューブもインキュベーションした。洗浄用緩衝液 [50 mM のトリス塩酸、1 mM の EDTA、5 mM の塩化マグネシウム (pH 7.5)] (1.5 ml) を添加し、GF/F ガラス繊維ろ紙 (Whatman 社) でろ過、さらに同緩衝液 (1.5 ml) で洗浄した。ろ紙の [¹²⁵I] を γ-カウンターで測定した。このようにして、ソマトスタチン結合性の高い細胞株、SSTR 1-8-3 を選択した。

20 (4) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 2 (SSTR 2) DNA のクローニング

公知のヒト・SSTR 2 cDNA の塩基配列 [プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci., USA), 89 巻、251-255 頁、1992 年] に基づき、DNA オリゴマー PT-1 および PT-2 を合成した。PT-1 の配列は、5'-GGTCGACACCATGGACATGGCGGATGAG-3' (配列番号: 7) であり、PT-2 の配列は、5'-GGTCGACAGTTCAGATACCTGGTTTGG-3' (配列番号: 8) である。ヒト下垂体 cDNA (クロンテック社、カタログ番号 7173-1) を鋳型として用いた。該 cDN

- A 1 ngに前記DNAオリゴマーをそれぞれ25 pmol加え、Taq DNAポリメラーゼ（宝酒造（株））2.5単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、前記Taq DNAポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃で30秒間、52℃で20秒間、72℃で60秒間を1サイクルとして、30サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ（約1.1 kb）のDNA断片が特異的に増幅されていた。該DNA断片をアガロースゲルから常法に従って回収し、Hinc II サイトで開裂したpUC118に接続し、コンピテントセルであるエシェリヒア コリ（*Escherichia coli*）JM109に形質転換した。該DNA断片を含むプラスミドを有する形質転換体を2株（No. 5 および No. 7）選抜し、蛍光色素を用いた自動塩基配列解析装置373A DNAシーケンサー（アプライドバイオシステム社製）で挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、No. 5 株のSal I - Bst P I間の770 ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認され、No. 7 株のBst P I - Sal I間の360 ベース断片の配列中に点変異が1ヶ所確認された。そこで、No. 5 株のBst P I - Sal I断片およびNo. 7 株のBst P I - Sal Iを除いた残りの断片を、アガロース電気泳動で精製し、これらをライゲーション反応で繋げたプラスミドを構築した。本プラスミドの挿入DNA断片の塩基配列を確認したところ、前記文献に記載された配列と完全に一致した。
- 20 (5) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2（SSTR2）DNAの発現プラスミドの構築

- CHO（チャイニーズハムスター卵巣）細胞での発現ベクターとしては、前記（2）記載のpAKKO-111を用いた。前記（4）で得られたヒト・SSTR2 cDNA断片を有するプラスミド5 μgを制限酵素Sal Iで消化した後、1%アガロースゲル電気泳動を行い、ヒト・SSTR2をコードする1.1 kbのDNA断片を回収した。そして、前記発現ベクターpAKKO-111（5.5 kb）1 μgをSal Iで消化し、ヒト・SSTR2 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1 kbのDNA断片をT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応

液を塩化カルシウム法にて大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR2 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pAC01 を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (*Escherichia coli*) JM109/pAC01 と表示する。

5 (6) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ2 (SSTR2) DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞 1×10^6 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10% ウシ胎児血清を含む Ham F12 培地で 24 時間培養し、この細胞に前記 (5) で得たヒト・SSTR2 cDNA 発現プラスミド pAC01、
10 10 μ g をリン酸カルシウム法 (Cell Pfect Transfection Kit; Pharmacia) で導入した。導入 24 時間後、培地を 10% 透析ウシ胎児血清を含む DME M 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR⁺ 細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、ヒト・SSTR2 を高発現する細胞株、SSTR2-HS5-9 を選択した。
15 HS5-9 を選択した。

(7) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3) DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR3 cDNA の塩基配列 [モレキュラーエンドクリノロジー (Mol. Endocrinol.), 6 巻, 2136-2142 頁, 1992 年] に基づき、DNA オリゴマー、S3-1 および S3-2 を合成した。S3-1 の配列は、5'-GGTCGACCTCAACCATGGACATGCTTCATC-3' (配列番号: 9) であり、S3-2 の配列は、5'-GGTCGACTTTCCCCAGGCCCTACAGGTA-3' (配列番号: 10) である。鋳型としては、ヒト染色体 DNA (クロンテック社、カタログ
20 番号 CL6550-1) を用いた。該 DNA 0.5 ng に前記 DNA オリゴマーをそれぞれ 25 pmol 加え、Pfu DNA ポリメラーゼ (ストラタジーン (株)) 2.5 単位を用いてポリメラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、Pfu DNA ポリメラーゼに添付された指示書に従った。反応条件は、94℃ で 1 分間、63℃ で 1 分間、75℃ で 2 分間を 1 サイクルとして、3
25

5 サイクル繰り返した。反応液を1%アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ(約1.3 kb)のDNA断片が特異的に増幅されていた。塩基配列から予想されるアミノ酸配列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

5 (8) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3)
DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-111を用いた。前記(7)で得られたヒト・SSTR3 DNA断片を有するプラスミド5 μ gを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲル
10 電気泳動を行い、ヒト・SSTR3をコードする1.3 kbのDNA断片を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb) 1 μ gをSalIで消化し、ヒト・SSTR3 DNA断片を挿入するためのクローニング部位を作成した。該発現ベクターと1.3 kbのDNA断片とをT4 DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法にて大
15 腸菌JM109に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR3 DNA断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミドpA1-11-SSTR3を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR3と表示する。

(9) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ3 (SSTR3)
20 DNAのCHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞1 X 10⁶細胞を、直径8 cmのシャーレを用いて、10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で24時間培養し、この細胞に前記(5)で得たヒト・SSTR3 DNA発現プラスミド pA-1-11-SSTR3、10 μ gをリン酸カルシウム法で導入した。導入24時
25 間後、培地を10%透析ウシ胎児血清を含むDMEM培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞(すなわち、DHFR⁺細胞)を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記(3)記載のバインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結

合活性の高い細胞株、SSTR3-15-19を選択した。

(10) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5)
DNAのクローニング

公知のヒト・SSTR5 cDNAの塩基配列 [Biochem. Biophys. Res.
Commun., 195巻, 844-852頁, 1993年] に基づき、DNAオリ
5 ギマー、S5-1およびS5-2を合成した。S5-1の配列は、5'-GG
TCGACCACCATGGAGCCCCTGTTCCC-3' (配列番号:
11) であり、S5-2の配列は、5'-CCGTCGACACTCTCAC
AGCTTGCTGG-3' (配列番号: 12) である。鋳型としては、ヒト
10 染色体DNA (クロンテック社、カタログ番号CL6550-1) を用いた。
該DNA 0.5 ngに前記DNAオリギマーをそれぞれ25 pmol加え、
PfuDNAポリメラーゼ (ストラタジーン(株)) 2.5単位を用いてポリ
メラーゼ連鎖反応を行った。反応液組成は、PfuDNAポリメラーゼに添
付された指示書に従った。反応条件は、94℃で1分間、66℃で1分間、
15 75℃で2分間を1サイクルとして、35サイクル繰り返した。反応液を1%
アガロースゲルで電気泳動したところ、目的とするサイズ (約1.1 kb)
のDNA断片が特異的に増幅されていた。前記(1)記載の方法により該D
NA断片の塩基配列を確認したところ、塩基配列から予想されるアミノ酸配
列は、前記文献に記載された配列と完全に一致した。

20 (11) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ5 (SSTR5)
DNAの発現プラスミドの構築

CHO細胞での発現ベクターとしては、前記(2)記載のpAKKO-1
11を用いた。前記(10)で得られたヒト・SSTR5 DNA断片を有
するプラスミド5 μgを制限酵素SalIで消化した後、1%アガロースゲ
25 ル電気泳動を行い、ヒト・SSTR5をコードする1.1 kbのDNA断片
を回収した。そして、前記の発現ベクターpAKKO-111 (5.5 kb)
1 μgをSalIで消化し、ヒト・SSTR5 DNA断片を挿入するた
めのクローニング部位を作成した。該発現ベクター断片と1.1 kbのDNA
断片とをT4DNAリガーゼを用いて結合し、反応液を塩化カルシウム法に

て大腸菌 JM109 に導入し、形質転換体の中からヒト・SSTR5 DNA 断片がプロモーターに対して順方向に挿入された発現プラスミド pA1-11-SSTR5 を得た。この形質転換体をエシェリヒア コリ (Escherichia coli) JM109/pA-1-11-SSTR5 と表示する。

- 5 (12) ヒト・ソマトスタチンレセプター蛋白質サブタイプ 5 (SSTR5) DNA の CHO (dhfr⁻) 細胞への導入と発現

CHO (dhfr⁻) 細胞 1×10^6 細胞を、直径 8 cm のシャーレを用いて、10% ウシ胎児血清を含む Ham F12 培地で 24 時間培養し、この細胞に前記 (11) で得たヒト・SSTR5 cDNA 発現プラスミド pA-1-11-SSTR5、10 μ g をリン酸カルシウム法で導入した。導入 24 時間後、培地を 10% 透析ウシ胎児血清を含む DMEM 培地に換えて、本培地でコロニーを形成する細胞 (すなわち、DHFR⁺ 細胞) を選択した。さらに、選択された細胞を限界希釈法によって単一細胞からクローニングし、これらの細胞のソマトスタチンレセプター蛋白質発現能を前記 (3) 記載の

10 バインディングアッセイにより測定した。このようにして、ソマトスタチン結合活性の高い細胞株、SSTR5-32-4 を選択した。

15

実験例 3 125 I-ソマトスタチン結合阻害率の測定

実験例 1 および 2 で調製した各膜画分を使って、被検化合物の受容体結合阻害率 (%) を求めた。

- 20 膜画分をアッセイ用バッファーで希釈して、3 μ g/ml とし、チューブに 173 μ l ずつ分注した。被検化合物を溶解した DMSO 溶液 2 μ l と、200 pM の放射標識化ソマトスタチン-14 (125 I-ソマトスタチン-14: アマシャム社製) 25 μ l とを同時に添加した。最大結合量を測定するために、DMSO 2 μ l と 200 pM の 125 I-ソマトスタチン 25 μ l とを添加した
- 25 反応液を調製した。また、非特異的結合を測定するために、100 μ M のソマトスタチンの DMSO 溶液 2 μ l と 200 pM の 125 I-ソマトスタチン-14 の溶液 25 μ l とを添加した反応液も同時に調製した。25℃ で 60 分間反応させた後、ポリエチレンイミン処理したワットマングラスフィルター (GF-B) を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、 γ -カウンターを用

いてろ紙上に残った ^{125}I -ソマトスタチン-14の放射活性を測定した。下式を計算して、各被検化合物の結合阻害率(%)を求めた。

$$(TB - SB) / (TB - NSB) \times 100$$

SB : 被検化合物を加えたときの放射活性

5 TB : 最大結合放射活性

NSB : 非特異結合放射活性

また、被検化合物の濃度を変化させて阻害率を求め、結合を50%阻害する被検化合物の濃度(IC_{50} 値)をHillプロットより算出した。結果を[表1]に示す。

10 [表1]

実施例番号	IC_{50} (nM)		
	SSTR2	SSTR3	SSTR5
6	0.2	30	60
42	0.1	6	40
15 141	0.05	3	10
153	0.1	10	40
157	0.05	1	5

これより、本発明の化合物(I)は、ヒトおよびラットのソマトスタチン受容体結合阻害作用を有することがわかる。

20 実験例4 グルカゴン分泌抑制作用試験(ラット)

一晩絶食後のSDラット(雄性、7週齢)に被検化合物(3mg/kg体重)を含む0.5%メチルセルロース懸濁液(化合物投与群)または0.5%メチルセルロース懸濁液(化合物非投与群)を経口投与し、120分後にインスリン(2U/kg体重、ノボノルディスク社)を皮下投与した。インスリン投与30分後にキャピラリーを用いてラット眼底静脈より採血し、遠心分離により血漿を分離した。得られた血漿中のグルカゴン濃度を、第一グルカゴンキット(第一アイソトープ)を用いて、ラジオイムノアッセイ法により測定した。また、無処置群として、化合物非投与群にインスリンを投与しない場合のラット血漿中のグルカゴン濃度を上記と同様にして測定した。

25

- 化合物非投与群および化合物投与群のグルカゴン濃度と無処置群のグルカゴン濃度との差をそれぞれ算出し、「化合物非投与群のグルカゴン濃度と無処置群のグルカゴン濃度との差」を100%とした場合の「化合物投与群のグルカゴン濃度と無処置群のグルカゴン濃度との差」の百分率を「グルカゴン分泌（% of control）」として求めた。結果を〔表2〕に示す。

〔表2〕

実施例番号	グルカゴン分泌（% of control）
6	15.6
4 2	3.0

- これより、本発明の化合物（I）は、ラットにおいてグルカゴン分泌抑制作用を有することがわかる。

産業上の利用可能性

- 本発明化合物は、優れたソマトスタチン受容体結合作用を有し、毒性も低い。

したがって、本発明化合物は、哺乳動物の細胞内情報伝達系の異常（例、過度の亢進または抑制を伴う疾患など）、細胞増殖制御の異常を伴う疾患、ホルモン、増殖因子、生理活性物質などの産生および（または）分泌の異常を伴う疾患などに有用である。

20

配列表フリーテキスト

配列表配列番号：1 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号：2 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

25

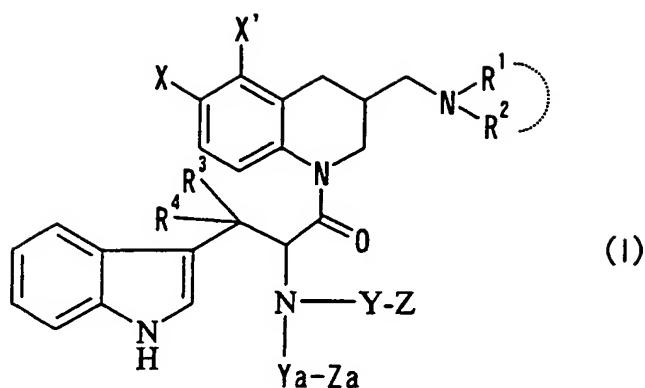
配列表配列番号：3 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号：4 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

- 配列表配列番号：5 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド
- 配列表配列番号：6 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド
- 5 配列表配列番号：7 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド
- 配列表配列番号：8 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド
- 10 配列表配列番号：9 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド
- 配列表配列番号：10 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド
- 配列表配列番号：11 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド
- 15 配列表配列番号：12 PCR用プライマーとして作用するよう設計されたオリゴヌクレオチド

請求の範囲

1. 式



- 5 〔式中、XおよびX'は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよいアミノを示し；
 R¹およびR²は、同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルを示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し；
- 10 R³は、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；
 R⁴は、水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し；
 R³とR⁴とは隣接する炭素原子とともに置換基を有していてもよい環を形成してもよく；
- 15 YおよびYaは、同一または異なって、結合手または主鎖の原子数1ないし8のスペーサーを示し；
 ZおよびZaは、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい環状基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。
- 20 2. Xがハロゲン原子であり、X'が水素原子である請求項1記載の化合物。
 3. R¹およびR²が同一または異なってC₁₋₆アルキルである請求項1記載の化合物。

4. R^3 が C_{1-6} アルキルである請求項1記載の化合物。
5. R^4 が水素原子である請求項1記載の化合物。
6. YおよびY aで示される主鎖の原子数1ないし8のスペーサーが、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-NR^5-$ (R^5 は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル) および置換基を有していてもよい2価の C_{1-6} 非環式炭化水素基から選ばれる1ないし5個からなる2価基である請求項1記載の化合物。
7. Yが $-CO-$ である請求項1記載の化合物。
- 10 8. Yが $-CH_2-$ である請求項1記載の化合物。
9. Zが置換基を有していてもよい環状基である請求項1記載の化合物。
- 10 10. 置換基を有していてもよい環状基が、オキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-スルホニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-スルホニル、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい複素環カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環基、および置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい4ないし10員の単環式非芳香族複素環基である請求項9記載の化合物。
- 15 11. Y aが結合手であり、Z aが水素原子である請求項1記載の化合物。
- 25 12. N-[(1R, 2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-[(1-メチル-1H-インドール-2-イル)カルボニル]-4-ピペリジンカルボキサミド、
N-[(1R, 2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ

- 1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-フェノキシ-1-ピペリジンカルボキサミド、
(-)-N-[1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-ヒドロキシフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド、
5 N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-ピペリジンカルボキサミド、
4-ベンゾイル-N-[(1R,2S)-1-[(3R)-6-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]-3,4-ジヒドロ-1(2H)-キノリニル)カルボニル]-2-(1H-インドール-3-イル)プロピル]-1-ピペラジンカルボキサミド、またはそれらの塩である請求項
10 1記載の化合物。
13. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。
15 14. ソマトスタチン受容体結合阻害剤である請求項13記載の組成物。
15. ソマトスタチンサブタイプ2受容体結合阻害剤である請求項14記載の組成物。
16. ソマトスタチン受容体作動薬である請求項13記載の組成物。
17. ソマトスタチンサブタイプ2受容体作動薬である請求項16記載の組成物。
20 18. 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬である請求項13記載の組成物。
19. ソマトスタチン受容体結合阻害剤を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。
25 20. 哺乳動物に請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるソマトスタチン受容体結合阻害方法。
21. 糖尿病または糖尿病合併症の予防・治療薬を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

22. 哺乳動物に請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病または糖尿病合併症の予防または治療方法。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Amine Compounds

<130> 2971W00P

<150> JP 2001-322897

<151> 2001-10-19

<160> 12

<210> 1

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 1

ggctcgagtc accatgagcg cccctcgc 28

<210> 2

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 2

gggctcgagc tcctcagaag glggcgg 27

<210> 3

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 3

aagcaatgaac acgccatgcaa ctc 23

<210> 4

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 4

ggttttcaga aagtagtggt ctt 23

<210> 5

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 5

ggcgcaccctc agctaggaatg ttccccaatg 30

<210> 6

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 6

ggcgcacccg ggcgcagagc gicgtgat 28

<210> 7

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 7

ggtcgacacc atggacatgg cggatgag 28

<210> 8

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 8

ggtcgacagt tcagatctg gtttgg 26

<210> 9

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 9

ggtcgacctc aacctggac atgcttcac 30

<210> 10

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 10

ggtcgacttt cccaggccc ctacaggta 29

<210> 11

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 11

ggtcgaccac catggagccc cgttccc 28

<210> 12

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Oligonucleotide designed to act as primer for PCR.

<400> 12

ccgtcgacac tctcacagct tgcctgg 26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10800

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, A61K31/4709, 31/4725, 31/496,
31/5377, 31/541, 31/551, A61P3/10, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, A61K31/4709, 31/4725, 31/496,
31/5377, 31/541, 31/551, A61P3/10, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/25228 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.), 12 April, 2001 (12.04.01), & AU 200075568 A & JP 2002-88079 A & EP 1227090 A1	1-19, 21
X	WO 99/52875 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.), 21 October, 1999 (21.10.99), & CA 2327695 A & AU 9952655 A & JP 2000-226373 A & EP 1070054 A1 & US 6329389 B1	1-19, 21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 November, 2002 (27.11.02)

Date of mailing of the international search report
10 December, 2002 (10.12.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10800

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20, 22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions as set forth in claims 20, 22 is relevant to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, A61K31/4709, 31/4725, 31/496, 31/5377, 31/541, 31/551, A61P3/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/06, 401/14, 405/14, A61K31/4709, 31/4725, 31/496, 31/5377, 31/541, 31/551, A61P3/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/25228 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 2001. 04. 12 & AU 200075568 A & JP 2002-88079 A & EP 1227090 A1	1-19, 21
X	WO 99/52875 A1 (TAKEDA CHEMICAL IND., LTD.) 1999. 10. 21 & CA 2327695 A & AU 9952655 A & JP 2000-226373 A & EP 1070054 A1 & US 6329389 B1	1-19, 21

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 11. 02

国際調査報告の発送日

10.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JJP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 20, 22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲20, 22に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。